# WERTIGKEIT DER MUSKELBIOPSIE BEI KINDLICHEN HYPOTONIESYNDROMEN

Brigitte Kraus

1979

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

# WERTIGKEIT DER MUSKELBIOPSIE BEI KINDLICHEN HYPOTONIESYNDROMEN

## Histologische, histochemische und myometrische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Brigitte Kraus

aus

München

1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. D. Pongratz
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 17. 7. 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK
8 München 2 Gabelsbergerstraße 15 Tel 2 8 0 9 0 9 0

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis


| | Seite |
|---|---|
| Einleitung | 1 |
| Literaturübersicht | 4 |
| Problemstellung | 28 |
| Material und Methodik | 29 |
| Ergebnisse | 34 |
| A) Hypotonien mit muskulärer Schwäche | 35 |
| A1) Neurogene Atrophien | 35 |
| A2) Myopathien | 46 |
| B) Hypotonien ohne muskuläre Schwäche | 78 |
| Diskussion | 96 |
| Zusammenfassung | 106 |
| Abkürzungsverzeichnis | 109 |
| Literaturverzeichnis | 110 |

## Einleitung

Der Begriff "Myatonia congenita" geht auf Oppenheim zurück (1900). Er war damit der erste, der auf das Syndrom der Muskelhypotonie im Säuglingsalter, später auch sog. "floppy infant-Syndrom" genannt, besonders aufmerksam machte. Er beschrieb die Hauptsymptome folgendermaßen: "Bei der objektiven Untersuchung war das Hauptsymptom eine auffällige Hypotonie oder selbst Atonie der Muskulatur, verbunden mit einer entsprechenden Abschwächung oder meist völligem Fehlen der Sehnenphänomene." In seinen weiteren Ausführungen bemerkte er, aufgrund eigener und fremder Erfahrungen, daß die Zustände sich im Laufe der Entwicklung zurückbilden würden.

Im Jahre 1908 fand Rothmann (1908) bei der Autopsie eines Kindes, das ursprünglich als Myatonia congenita diagnostiziert worden war, das typische histologische Bild einer spinalen Muskelatrophie, die von Werdnig (1891) und Hoffmann (1893) früher schon beschrieben worden war. Collier und Wilson (1908) unterbreiteten zu diesem Zeitpunkt eine Studie über 28 Fälle mit denselben Symptomen wie sie Oppenheim beschrieben hatte. Sie schlugen eine Änderung des Namens Myatonie in Amyotonie vor, um eine Verwechslung mit der Myotonia congenita Thomsen auszuschließen.

Außerdem wurde bereits bei dieser Studie darauf hingewiesen, daß die von Oppenheim berichteten Fälle keine Zeichen einer sichtbaren Besserung zeigten.

1927 machten Greenfield und Stern (1927) eine Studie mit ehemals als Amyotonia congenita bezeichneten Kindern. Dabei stellte sich heraus, daß bei diesen Kindern häufig eine spinale Muskelatrophie vom Typ Werdnig-Hoffmann vorgelegen hatte.

1950 untersuchte Brandt (1950) 297 Fälle von Amyotonia congenita. Davon waren 106 der spinalen Muskelatrophie vom Typ Werdnig-Hoffmann zuzuordnen. Nur 86 weitere besserten sich,

wie Oppenheim es postuliert hatte. Die anderen 105 Fälle waren dem Formenkreis der Myopathien zuzuordnen. Zellweger (1973) nahm endlich eine Unterteilung der kindlichen Hypotonien vor und ordnete sie in solche mit

a) endokriner oder biochemischer Ursache (z.B. Elektrolytstrg.)
b) neuromuskulärer Ursache
c) centralnervöser oder unbekannter Ursache

Heute ist sicher, daß die damals als Amyotonia congenita bezeichnete Krankheit keine einheitliche Ätiologie hat, sondern ein Syndrom ist, dem viele Ursachen zugrunde liegen können. Die Gründe für das Auftreten von Hypotonien im Säuglingsalter sind mannigfaltig.

Jede Infektionskrankheit, jeder passagere Gewichts- oder Flüssigkeits- und Elektrolytverlust können zu einer vorübergehenden Hypotonie führen.

Ebenso kann eine geistige Retardierung, die jedoch meist erst in späteren Jahren als solche erkannt wird, mit einem Hypotoniesyndrom einhergehen (Zellweger 1973, Erbslöh 1974).

Buda (1972) sagt, daß sogar eine vernachlässigte Mutter-Kind-Beziehung über die Nahrungsverweigerung und Erbrechen des Kindes sekundär ebenso zur Hypotonie führe. Diese Kinder sollen sich jedoch schneller wieder erholen als andere. Diese Ursachen werden sich anamnestisch und auch klinisch leicht von denen trennen lassen, die zum Formenkreis der muskulären und zentralen Hypotonien gehören.

Bei den neuromuskulären Ursachen wiederum kann man unterscheiden zwischen neurogen und myogen bedingten Hypotonien. Eine andere Gruppe ist die der central bedingten Hypotonien, die oft nicht so leicht von den neurogen bedingten abzugrenzen ist.

Die interessanteste Gruppe ist sicher diejenige, bei der die Hypotonie benigner Natur ist, d.h. entweder bis zur Pubertät ausheilt oder nur eine leichte Muskelverschmächtigung zurückläßt. Es muß allerdings noch bewiesen werden, daß diese Gruppe als solche wirklich existiert. Der Begriff der benignen Hypotonie nach Walton (Erbslöh 1974) wird heute nur noch für die benignen congenitalen Hypotonien verwendet und stellt eine Ausschlußdiagnose dar.

Es ist von großer Bedeutung, bei den Kindern, die klinisch als hypoton imponieren, sowie laborchemisch, im EMG und in der Muskelbiopsie normale Ergebnisse zeigen, unterscheiden zu können, ob es sich um eine benigne oder um eine central bedingte Hypotonie handelt. Das Wissen um die richtige Diagnose wird das präventive und therapeutische Verhalten bestimmen. Dies stellt trotz aller modernen Untersuchungsmethoden bis heute im frühen Säuglingsalter unverändert ein Problem dar.

## Literaturübersicht

Dubowitz beschreibt die Problematik des Floppy Infant folgendermaßen: "The floppy or hypotonic infant is a diagnostic problem into itself and may reflect either a neuromuscular disorder or be associated with a primary disorder in another system, particularly the central nervous system, in which the hypotonia is a incidental feature" (Dubowitz 1978).

Dubowitz trennt die Hypotonien in solche mit muskulärer Schwäche, die er dem neuromuskulären Formenkreis zuschreibt, und in solche ohne muskuläre Schwäche, deren Ursache einer centralnervösen Schädigung oder einer anderen z.B. endokrinen Erkrankung zuzuordnen ist oder bisher unbekannt geblieben ist.

Die neuromuskulären Ursachen lassen sich unterteilen in muskuläre und neurogene, die ersteren wiederum in einige besonders früh manifest werdende Erkrankungen aus dem Formenkreis der progressiven Muskeldystrophien, in die sog. congenitalen, meist mit besonderen Strukturanomalien einhergehenden Myopathien, sowie in Erkrankungen, deren myogene Ursache geklärt ist, deren Einordnung in die Systematik der primären Myopathien aber noch Schwierigkeiten bereitet.

### 1. Hypotoniesyndrome primär neurogener Ursache

#### Hereditäre spinale Muskelatrophien

In dieser Gruppe findet man bei Kindern hauptsächlich die spinalen Atrophien, die unterteilt werden in

1. connatale = Säuglingsform (M. Werdnig-Hoffmann im strengen Sinn)
2. Formen mit Beginn im 1. Lebensjahr (= intermediate type)
3. Formen, die nach dem 1. Lebensjahr beginnen. (= Kugelberg-Welander)

## 1. Morbus Werdnig-Hoffmann

Werdnig (1891) und Hoffmann (1893) haben zum ersten Mal das Bild der spinalen Muskelatrophie beschrieben. Die Krankheit wurde später nach ihnen benannt.

Die infantile Form soll nur im ersten Lebensjahr vorkommen, doch sind Fälle beschrieben worden, bei denen sie auch noch in späteren Jahren auftrat und nicht, wie erwartet, progressiv zum Tode führte, sondern langsam fortschritt. Es handelt sich um eine vererbbare Erkrankung. Schimkus (1934) und Thieffry (1955) haben gezeigt, daß 25 % resp. 33 % aller Fälle, die in einer Studie beschrieben wurden, wenigstens ein erkranktes Geschwister hatten. Hanhardt (1945) machte eine Studie mit 14 Sippen, in denen 29 Erkrankungsfälle vorkamen und bewies, daß 6 von den 29 Patienten aus blutsverwandten Ehen stammten. Dies spricht für einen autosomal recessiven Erbgang. Man kann also davon ausgehen, und das ist bei genetischer Beratung wichtig, daß, bei Auftreten eines Falles von M. Werdnig-Hoffmann in der Familie, zu 25 % ein weiteres Kind die Erkrankung bekommen kann.

Beginnt die Krankheit bereits in utero, so kann man das anamnestisch an den Angaben der Mutter über geringe Kindsbewegungen in der Schwangerschaft erfahren.

Hausmanowa-Petrusewicz und Fidzianska (1975) haben eine Vergleichsstudie zwischen biopsierten Werdnig-Hoffmann-Fällen und autopsierten Föten gemacht. Sie fanden, daß die kleinen und atrophierten Muskelzellen der Werdnig-Hoffmann-Fälle denen der Foeten ähnelten. Sie schlossen daraus, daß die Krankheit in utero beginne und daß die Muskelzellen auf einem foetalen Entwicklungsniveau stehenbleiben würden.

Die klinischen Symptome sind: die Kinder liegen bewegungslos da, zeigen keinerlei Spontanmotorik, sind schlaff, Arme und Beine sind abduziert (Korbhenkelstellung), der Bauch weicht

zur Seite aus (Froschbauch) und die Sehnenreflexe sind erloschen. Der letzte Punkt ist ein wichtiger differentialdiagnostischer Hinweis zu myopathischen Prozessen, bei denen die Sehnenreflexe meist noch erhalten sind.

Die unteren Extremitäten sind mehr befallen als die oberen, die proximalen Muskeln mehr als die distalen. Oft besteht eine zusätzliche Trinkschwäche, die es nötig macht, das Kind zu sondieren. Wenn man versucht, es aufzurichten, fällt es wie ein Klappmesser zusammen.

Das Elektromyogramm belegt ein sog. Neuropathiemuster mit gelichteten und überhöhten Aktionspotentialen. Zusätzlich spricht pathologische Spontanaktivität in Ruhe für eine aktive Denervierung.

In der Neugeborenen- und Säuglingszeit ist die Untersuchung allerdings technisch außerordentlich schwierig, da ein gut beurteilbares Interferenzmuster nur schwer erzielt werden kann.

Zum späteren Zeitpunkt ist das EMG dann neuropathisch, mit gelichteten Aktionspotentialen, die breit und polyphasisch sind (Hypertrophie der noch vorhandenen Einheiten) (Joppich 1969). Die Muskelbiopsie bietet typische Bilder. Gruppen atrophischer Fasern sowohl vom Typ I als auch vom Typ II beherrschen das Bild. Es besteht meist eine sog. small oder large group atrophy mit kompensatorischer Hypertrophie des nicht denervierten Restparenchyms. Die Atrophie beider Fasertypen läßt auf eine neurogene Läsion schließen. Das histologische Bild ist je nach Schweregrad der Atrophie unterschiedlich ausgeprägt. Bei längeren langsam progredienten Verläufen wird eine zunehmende sog. Begleitmyopathie des Restparenchyms erkennbar.

Die CK-Aktivität im Serum ist in den meisten Fällen normal, doch kann sie in späteren Fällen v. a. der Kugelberg-Welander'schen Erkrankung als Ausdruck der Begleitmyopathie leicht erhöht sein (Dubowitz 1978).

Die Kinder, die an der connatalen Form leiden, sterben meist im ersten Lebensjahr an Aspirationspneumonis oder Herzversagen, s.h. die Prognose ist infaust.

Es gibt Fälle, bei denen die Erkrankung in den folgenden Lebensjahren weitgehend stationär ist, so daß manche Kinder bis ins 2. Lebensjahrzehnt hinein oder noch länger gehfähig bleiben.

Die Kinder, die die "intermediate form" der spinalen Muskelatrophie entwickeln, lernen es, ohne Hilfe aufrecht zu sitzen. Die Muskelschwäche entwickelt sich symmetrisch, proximal ausgeprägter als distal, und die unteren Extremitäten werden mehr befallen als die oberen. Die Kinder erreichen es nicht, zu stehen oder gar zu gehen. Respiratorische Schwierigkeiten treten selten auf. Die Krankheit bleibt meist stationär und die Kinder können das Jugend- oder sogar das Erwachsenenalter erreichen.

Noch gutartiger verläuft die spinale Muskelatrophie vom Typ Kugelberg-Welander (Kugelberg et al. 1954). Die Kinder entwickeln sich in den ersten Lebensjahren ganz normal oder zeigen nur eine geringe motorische Verzögerung. Mit einigen Jahren bekommen sie Anzeichen von Muskelschwäche, die hauptsächlich auf den Beckengürtel, ebenso aber auf die Extremitäten übergreift. Die Reflexe sind normal oder nur leicht vermindert. Die Prognose ist gut. Die meisten Kinder können über Jahre hinaus in einem ambulanten Stadium gehalten werden, in manchen Fällen bessern sich die Symptome sogar (Dubowitz 1978).

Die neuropathologischen Veränderungen im Rückenmark bestehen in einer Verminderung der Vorderhornzellen, die auch exzentrische Nuclei und balloniertes chromatolytisches Cytoplasma zeigen. Die Axone sind reduziert und die Myelinscheiden dünner als normal (Goutières 1977).

## 2. Hypotoniesyndrome primär myogener Genese

### a) Die progressiven Muskeldystrophien

#### ∝) progressive Muskeldystrophie vom Typ Duchenne

Oblicherweise gehen die progressiven Muskeldystrophien nicht mit einer Hypotonie im Säuglingsalter einher, doch gibt es atypische, besonders früh sich manifestierende Verläufe, bei denen es dann bereits im ersten Lebensjahr zu einer Muskelhypotonie kommt.

Der erste, der die typischen Symptome der Muskeldystrophie beschrieb, war Duchenne in seinem Buch: "De l'application electrisée localisée et son application â la pathologie et â la thérapeutique." (Duchenne 1861) unter dem Untertitel: "Paraplégie hypertrophique d'enfance â cause cerebral."

Er vermutete eine cerebrale Beteiligung, da bei diesem Fall eine geistige Retardierung zusätzlich aufgetreten war.

1868 beschrieb er dann 13 Fälle (Duchenne 1868) und erkannte, daß die Krankheit meist in der Kindheit beginnt, ausschließlich Knaben befällt und mit progressiver Schwäche und Hypertrophie der Muskulatur einhergeht.

Die Duchenne'sche Muskeldystrophie ist ein x-chromosomal recessives Leiden mit einer Häufigkeit von 13 - 33 auf 100 000 männliche Geburten (Walton et al. 1974).

Die typischen Zeichen wie zunehmende Muskelschwäche, häufiges Hinfallen, Unfähigkeit, Treppen zu steigen, Gowers'sches Phänomen (1879 a, b), Gnomenwaden und Watschelgang manifestieren sich in den meisten Fällen erst in der Mitte der ersten Lebensdekade. Jedoch gibt es Fälle, bei denen die Symptomatik bereits im ersten Lebensjahr beginnt. Diese Kinder fallen durch eine Hypotonie und Schwäche der Muskulatur auf.

Die Serumwerte wie CK, Aldolase und Transaminasen sind erhöht. Die Werte der CK können bis auf das hundertfache erhöht sein. Im Laufe der Erkrankung sinkt die CK immer weiter ab, was darauf hindeutet, daß die Krankheit ausbrennt und nur noch wenig funktionsfähiges Muskelgewebe vorhanden ist.

Elektromyographisch zeigt sich bei maximaler Willkürinnervation ein sog. Myopathiemuster, d.h. ein besonders dichtes, aber amplitudenreduziertes Interferenzmuster. Der zusätzlich bei diesem Krankheitsbild fast regelmäßig zu führende Nachweis sog. pathologischer Spontanaktivität ist Ausdruck des floriden Muskelfaseruntergangs.

Die Muskelbiopsie, deren Wert zur Differentialdiagnose der Hypotonien bereits Greenfield et al. (1958) beschrieben haben, zeigt je nach Stadium verschiedene Bilder. Am Anfang bestehen die Veränderungen nur in einer Abrundung der Fasern, vermehrten Kalibervariationen sowie herdförmig angeordnet degenerierenden und regenerierenden Fasern. In weiter fortgeschrittenen Fällen sieht man einen echten Faserverlust, Aufsplitterungen von Fasern und Ersatz des Muskelgewebes durch Fett- und Bindegewebe.

Im Finalstadium biete die Biopsie das Bild eines lipomatös-myosklerotisch umgebauten Muskels mit nur wenigen Inseln von Restparenchym. Histochemisch erkennt man frühzeitig einen Differenzierungsverlust der Fasern in der myofibrillären ATP-ase-Reaktion nach Padykula und Herman (1955).

Erste Möglichkeiten einer pränatalen Diagnostik bestehen neben einer Geschlechtsbestimmung im Nachweis einer erhöhten CK-Aktivität im foetalen Blut (Stengel-Rutkowsky et al. 1977).

Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Symptomatisch kann man lediglich mit geeigneten krankengymnastischen Methoden versuchen, die Kinder so lang wie möglich gehfähig zu erhalten.

β) Die congenitalen Muskeldystrophien

Eine andere Gruppe der progressiven Muskeldystrophien sind die sog. congenitalen Dystrophien, die bereits bei Geburt durch eine ausgesprochene Hypotonie klinisch manifest sind.

Batten (1903) beschrieb als erster drei Fälle einer congenitalen Form einer Myopathie. Cornelia de Lange (1937) beschrieb drei Fälle von congenitaler muskulärer Dystrophie.

Ein Teil der verschiedentlich unter die congenitalen Muskeldystrophien eingeordneten Fälle, etwa die Beobachtungen von Pearson und Fowler (1963) oder von Gubbay und Mitarbeiter (1966) gehören wohl eher der myopathischen Verlaufsform einer Arthrogryposis multiplex zu.

Was die congenitale Muskeldystrophie im strengen Sinne anlangt, so besteht auf Grund vieler Beobachtungen (Vassella und Mumenthaler 1967, Zellweger 1967 a, b, Rotthauwe und Kowalewski 1969, Lücking und Otto 1971, Otto und Lücking 1971, Donner, Rapola und Somer 1975) kein Zweifel daran, daß es benigne und maligne Verlaufsformen gibt.

Klinik: Die Kinder kommen mit einer sehr schweren Hypotonie und Muskelschwäche zur Welt und haben häufig eine Facies myopathica. Oft müssen sie sondiert werden, da sie Schluckschwierigkeiten haben und erleben eine verzögerte motorische Entwicklung. Manche können mit 2 - 3 Jahren gehen, andere lernen das Laufen nie, da sich Kontrakturen einstellen. Die CPK ist je nach Stadium höher oder niedriger, kann sich auch oft im Normbereich aufhalten. Das EMG zeigt ein myopathisches Muster mit verkürzter Amplitude und Polyphasie. In der Muskelbiopsie erkennt man Kaliberschwankungen, Faserdegenerationen und Fetteinlagerungen. Das Krankheitsbild verhält sich im weiteren Verlauf meist weitgehend stationär.

b) Congenitale Myopathien mit strukturellen Besonderheiten

Die Gruppe dieser Krankheiten wurde erst in den letzten 20 Jahren durch vermehrte Anwendung histochemischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungsmethoden genauer beleuchtet und erforscht.

Sie basiert auf dem Nachweis besonderer Strukturanomalien in den Muskelfasern, welche jeweils für die Diagnose bestimmend sind (Zellweger 1966).

Die klinischen Zeichen sind bei allen congenitalen Myopathien ähnlich: Es treten von Geburt oder im Verlaufe des ersten Jahres Hypotonie und Schwäche der Muskulatur auf, die motorische Entwicklung (Sitzen, Laufen) ist verzögert. Oft gesellt sich eine Facies myopathica hinzu. Die Hypotonie kann proximal und rumpfbezogen, sie kann aber abenso generalisiert auftreten. Die CK und die Serumenzyme liegen meist im Normbereich oder sind nur geringfügig erhöht. Das EMG zeigt ein leichtes sog. Myopathiemuster ohne Nachweis sog. pathologischer Spontanaktivität. Im Säuglingsalter ist es sogar gelegentlich ohne pathologischen Befund.

Die Muskelbiopsie hingegen ist hilfreich. Es müssen jedoch spezielle histologische Färbungen bzw. histochemische Reaktionen verwendet werden, da die Veränderungen in der Routine-Histologie leicht übersehen werden können. Es scheint bei den meisten congenitalen Myopathien eine autosomal dominante Vererbung vorzuliegen. Die sog. sporadischen Fälle sind Neumutationen (Dubowitz 1978).

Central core disease

Shy und Magee (1956) beschrieben als erste eine congenitale Myopathie in ihrer Arbeit: "A new congenital non progressive myopathy." Es handelte sich um eine Familie in der fünf Mit-

glieder in drei Generationen betroffen waren. Alle Erkrankten waren durch eine Schwäche und Muskelhypotonie bei Geburt sowie eine verzögerte statomotorische Entwicklung aufgefallen. In der Folge hatten sie jedoch das Laufen erlernt, Schwierigkeiten beim Treppensteigen bzw. Aufrichten aus der Hocke bestanden jedoch anhaltend, ohne daß im weiteren Verlauf eine Progredienz nachweisbar gewesen wäre.

Histologisch fiel nur eine geringfügige unspezifisch-myopathische Parenchymalteration auf. Lediglich in der Trichromfärbung erkannte man zahlreich kreisrunde, gegen die übrige Muskelfaser scharf abgesetzte, meist zentral gelegene Areale, welche eine verwaschene Fibrillenstruktur zeigten.

Histochemisch fiel in diesen Zonen ein weitgehendes Fehlen von Glycogen und Mitochondrien auf, das elektronenmikroskopisch zu bestätigen war. In der Ultrastruktur zeigten diese Zonen zusätzlich eine abnorme Fibrillenanordnung.

Greenfield, Cornman und Shy (1958) bezeichneten die Krankheit später mit dem Namen central core disease.

1961 beschrieben Engel und Foster (1961) einen zweiten Fall: Es handelte sich um einen 19-jährigen Jungen, der "double-jointed" gewesen war, eine verzögerte Entwicklung gezeigt hatte und im weiteren Verlauf Schwierigkeiten beim Treppensteigen und beim Aufrichten zeigte.

Die speziellen Untersuchungen zeigten dann wiederum eine Desintegration der Myofibrillen in vielen zentralen und zum Teil auch peripher gelegenen Faserarealen.

Neville und Brooke beschrieben 1973 andersartig aufgebaute cores, welche sie "structured cores" nannten. Im Gegensatz zu den "unstructured cores" mit desintegrierten Fibrillen und fehlender Aktivität der myofibrillären ATP-ase zeichnen sich diese durch scharf abgesetzte, in ihrer Struktur erhaltene, aber besonders stark kontrahierte Fibrillen aus. Die myofi-

brilläre ATP-ase ist in diesen Arealen erhalten. Die Mehrzahl der cores findet sich in Typ-I-Muskelfasern (Gonatas 1965). Selten sind strukturierte cores isoliert in Typ-II-Muskelfasern beschrieben worden (Pongratz et al. 1976).

Eine weitere Variante des Krankheitsbildes stellt die sog. "multicore disease" (Engel et al. 1971) dar. Hier finden sich innerhalb der meisten Muskelfasern mehrere kleine Zonen mit desintegrierten Fibrillen.

Centronukleäre = myotubuläre Myopathie

Die Bezeichnung centronukleäre oder myotubuläre Myopathie wurde erstmals von Spiro, Shy und Gonatas (1966) für die histologischen und histochemischen Veränderungen, welche sie bei der Biopsie eines 12-jährigen Jungen fanden, geprägt. Das Kind hatte eine verzögerte statomotorische Entwicklung gezeigt und war, als es mit 17 Monaten zu gehen begann, trotzdem nie fähig, zu rennen oder zu laufen. Außerdem entwickelte es eine Facies myopathica.

In der Muskelbiopsie war der herausragende Befund eine enorme Vermehrung zentraler Kerne. Die Mehrzahl der Muskelfasern enthielt teils mehrere deutlich aktivierte zentralständige Kerne. Der subsarkolemmale Kernbesatz war erheblich reduziert. Im Längsschnitt fanden sich zahlreiche zentrale Kernreihen. Um die Kerne herum fanden sich zahlreiche weitere strukturelle Auffälligkeiten. In fibrillenfreien Höfen zeigte sich ultrastrukturell eine Anhäufung von Glycogen und Mitochondrien. Die angrenzenden Fibrillen zeigten häufig lokale Desintegrationserscheinungen.

Engel, Gold und Karpati (1968) berichteten über einen sehr schwer verlaufenden Fall von zentronukleärer Myopathie, der histochemisch eine Typ-I-Atrophie und zentrale Nuklei zeigte.

Die Krankheit führte bei diesem Patienten unter ständigen respiratorischen Infekten zum Tod an Ateminsuffizienz.

1969 beschrieben auch Munsat et al. (1969) einen besonders schwer verlaufenden Fall von zentronukleärer Myopathie mit Asphyxie und gehäuften schweren respiratorischen Infekten, so daß sich ein lebensbedrohliches Krankheitsbild entwickelte. Die zentronukleäre Myopathie unterscheidet sich strukturell nicht von den vorher beschriebenen Fällen.

In einer Arbeit von Kinoshita et al. (1973) wird eine Mutter und ihre Tochter beschrieben, die beide Veränderungen der Muskulatur zeigten. Die Tochter hatte das Vollbild der zentronukleären Myopathie mit zentralständigen Kernen und umgebenden fibrillenfreien Sarkoplasmaräumen, wohingegen die Mutter nur eine selektive Typ-I-Atrophie ohne zentrale Kerne zeigte. Es ist zu erwägen, ob Mutter und Tochter beide dieselbe Krankheit hatten, nur in verschiedenen Stadien, ob es sich um verwandte, aber nicht gleiche Krankheitsbilder handelte oder ob es zwei vollkommen verschiedene neuromuskuläre Erkrankungen waren.

Pongratz et al. (1976) berichteten von einer Familie, wo die Mutter und beide Töchter dieselbe Erkrankung hatten, die Mutter nur in sehr viel ausgeprägterem Maße als die Töchter. Bei der Mutter merkte man erst im Schulalter ein Nachlassen der körperlichen Leistungen. Die Muskelbiopsie zeigte bereits einen fortgeschrittenen Umbau mit Vakatfetteinlagerungen, Kaliberschwankungen und Abrundungstendenz. Fast jede Muskelfaser enthielt einen oder mehrere zentralständige Kerne mit fibrillenfreien umgebenden Sarkoplasmaräumen.

Bei den Töchtern sind bereits klinische Zeichen wie Facies myopathica und Muskelschwäche festgestellt worden. Die Muskelbiopsie zeigte hier in beiden Fällen keinen Umbau, jedoch eine selektive Typ-I-Atrophie, wobei auch nur die Typ-I-Fasern von zentralständigen Kernen befallen waren.

1975 berichteten Pongratz et al. (1975) über einen weiteren sporadischen Fall von zentronukleärer Myopathie. Die Anamnese ergab bis zum 6. Lebensjahr keine eindeutigen Hinweise auf Schwäche oder Hypotonie, jedoch wurden zu diesem Zeitpunkt anläßlich einer Routine-Untersuchung fehlende Muskeldehnungsreflexe festgestellt. Später beobachtete man erschwertes Treppensteigen, Watschelgang, Ophtalmoplegie und letztlich Invalidisierung mit 42 Jahren. Das EMG zeigte ein Mischbild aus neuropathischen und myopathischen Zeichen. Histologisch zeigte der Muskel einen myopathischen Umbau, jedoch mit einer Atrophie beider Fasertypen, hauptsächlich der Typ-I-Fasern. Auch waren viele zentralständige Kerne in beiden Fasertypen, hauptsächlich jedoch in Typ-II-Fasern zu finden. Wegen dieses Ergebnisses meinten Pongratz et al., daß man bei der zentronukleären Myopathie auch eine primär neurogene Ätiologie nicht ausschließen könne. Es sprechen dafür: 1. die Areflexie, 2. das EMG mit dem Mischbild und 3. die Atrophietendenz des Parenchyms.

Dubowitz (1978) meint, daß man unterscheiden muß zwischen der zentronukleären Myopathie mit und der ohne Typ-I-Faser-Atrophie. Er sagt, daß es sich um verschiedene Krankheitsbilder handelt und daß eventuell auch Fälle von congenital fibre type disprotportion irrtümlich mit hereingenommen wurden.

Das Bild der zentronukleären Myopathie steht noch sehr in der Diskussion.

## Nemaline myopathy

Shy et al. (1963) beschrieben 1963 zum ersten Mal einen Fall von nemaline myopathy. Es handelte sich um ein 4-jähriges Mädchen, das seit Geburt hypoton war und eine Muskelschwäche zeigte, welche an den oberen Extremitäten stärker ausgeprägt war als an den unteren. Die Muskelbiopsie zeigte die typischen

Veränderungen, die später zu dem Namen der Myopathie führten (siehe unten).

Price et al. (1965) konnten zeigen, daß die typischen "rods" aberrierenden Z-Streifen entsprechen. Dies bestätigten auch Nienhus et al. (1967) in einer enzymhistochemischen Studie über 4 Fälle von nemaline myopathy. Sie konnten wahrscheinlich machen, daß die rods aus der Substanz Tropomyosin B bestehen. Das klinische Bild kann sehr unterschiedlich sein. Es sind fast symptomfreie Fälle ebenso wie auch sehr schwer befallene Fälle berichtet worden. J. Couchot et al. (1974) z.B. berichtete über ein Kind mit nemaline myopathy (Myopathie a batonnêt), das mit 34 Monaten an kardialer Dekompensation gestorben war. Der Verdacht, daß auch der Herzmuskel die sog. Stäbchen zeigte, bestätigte sich bei der Autopsie nicht. 1972 beschrieben Kuitonnen et al. 4 Fälle von nemaline myopathy, die eine hohe Korrelation zu respiratorischen Infektionen aufwiesen.

Die typischen rods stellen fischzugartig in den Muskelfasern angeordnete stäbchenförmige Gebilde dar. Sie werden in der HE-Färbung leicht übersehen, können aber in der Trichromfärbung deutlich zur Darstellung kommen. In der myofibrillären ATP-ase-Reaktion stellen sich Aggregate der rods als leere Zonen dar. In manchen Fällen finden sie sich selektiv in Typ-I-Fasern oder in Typ-II-Fasern, in anderen sind beide Fasertypen befallen.

Nach Arts (1978) gibt es zwei genetische Varianten der Krankheit: eine autosomal recessiv sowie eine autosomal dominant vererbliche. Die beiden Typen unterscheiden sich jedoch nicht in klinischen Bild. (Spiro et al. 1965)

Zusammenfassend kann man sagen, daß die congenitalen Myopathien eine eigene Gruppe darstellen. Die verschiedenen Strukturbesonderheiten wie rods, cores oder Z-line-streaming kommen als alleinige oder auch gemeinsame Strukturanomalie bei vielen

Muskelkrankheiten vor und sind deshalb nicht spezifisch.

Die jeweils quantitativ überwiegende Strukturanomalie bestimmt die Diagnose. (Bethlem 1978), Zwischen den Erkrankungen gibt es morphologisch fließende Obergänge.

Bethlem (1978) weist auf Fälle hin, bei denen trotz genetischer, klinischer, histologischer und biochemischer Daten noch keine eindeutige Zuordnung gelungen ist.

c) Speichermyopathien

Glycogenose Typ II (Pompe)

Eine der wichtigsten Speicherkrankheiten, die als Myopathie imponieren kann, ist die Glycogenose vom Typ II (Pompe).

Sie wurde zum ersten Mal von Pompe 1932 beschrieben. Normalerweise sind der Herzmuskel, die Leber, die Skelettmuskulatur und oft auch das zentrale Nervensystem befallen. Hers (1963) konnte den zugrundeliegenden Enzymdefekt beweisen, welcher sowohl in der Leber als auch im Skelettmuskel vorhanden sei.

Es handelt sich um einen Mangel an saurer Maltase, so daß Glucose vom Glycogen nicht mehr abgespalten werden kann, und Glycogen sich im Gewebe anhäuft.

Normalerweise beträgt das Glycogenfeuchtgewicht im Muskel bis zu 1 % der Masse des Muskels, in manchen Fällen von Glycogenose steigt es auf über 20 % an. Die Krankheit wird autosomal recessiv vererbt und ist in ihrer vollen Ausprägung infaust. Wenn das Nervensystem im Bereich der Vorderhörner des Rückenmarks ebenso von der Glycogenablagerung befallen wird, kann eine spinale Muskelatrophie vom Typ Werdnig-Hoffmann imitiert werden (Erbslöh 1974). Ebenso gibt es benigne Formen, bei denen Herz und Leber nicht befallen sein können, sondern der Skelettmuskel im Vordergrund steht. Letztere verlaufen als

langsam progrediente Myopathien.

Das EMG kann entweder myopathisch oder neurogen verändert sein. Die Muskelbiopsie zeigt je nach Schweregrad zahlreiche vacuoläre Faserdegenerationen mit Ablagerungen von PAS-positiven Materialien. Elektronenmikroskopisch findet sich eine Anhäufung von Glycogen, teils diffus verteilt, teils in von Einheitsmembranen umgebenen Vakuolen angeordnet.

Die Prognose der Krankheit war meist infaust. Jedoch sind in letzter Zeit einige Arbeiten über benigne Verläufe erschienen (Courtecuisse et al. 1965, Zellweger 1965, Pongratz et al. 1976), wo die Kinder an einer nicht oder nur gering progredienten Myopathie litten.

Kocher-Dêbrê-Sêmêlaigne-Syndrom

Dieses Syndrom wurde zuerst von Kocher 1892 und 1935 von Dêbrê und Sêmêlaigne beschrieben. Es handelt sich um eine bei Hypothyreoidismus auftretende Myopathie. Die üblichen Hypothyreose-Zeichen wie Makroglossie, trockene pastöse Haut und Reflexverlangsamung gehen mit einer Hypertrophie der Muskulatur einher. Im Säuglingsalter besteht eine Hypotonie. Die Zufuhr von Schilddrüsenhormon auf lange Zeit kann zu einer Normalisierung der Muskelfunktion führen. Bei Kälte treten Muskelschmerzen und Krämpfe auf. Das EMG ist myopathisch verändert (Heuser und Struppler 1974). Die Muskelbiopsie zeigt außer der Hypertrophie keine nennenswerten Veränderungen.

Das Krankheitsbild ist sehr selten.

Mitochondriale Myopathie

Luft et al. (1962) beschrieben zum ersten Mal mitochondriale Veränderungen in der Skelettmuskulatur bei einem Patienten mit

einem hypermetabolischen Status nicht-thyreoidalen Ursprungs. Die Mitochondrien zeigten eine entkoppelte oxydative Phosphorylierung und waren in ihrer Anzahl vermehrt.

1966 beschrieben Shy, Gonatas und Perez (1966) zwei verschiedene Varianten einer mitochondrialen Myopathie. Ein Kind fiel durch eine proximal langsam progrediente Muskelschwäche auf und zeigte morphologisch in allen Muskelfasern erheblich vergrößerte Mitochondrien mit parakristallinen Einschlüssen. (= megakoniale Myopathie) Das andere Kind zeigte nicht nur eine proximale Schwäche, sondern auch lange Episoden mit schlaffen Paresen und einem seltsamen Hunger nach Salz. Die Morphologie des Muskels war durch erheblich vermehrte und allenfalls mäßig vergrößerte Mitochondrien in allen Fasern charakterisiert. (= pleokoniale Myopathie)

Spiro et al. (1970) beschrieben ein Kind, das von Geburt an schlaff gewesen war, und die motorischen Entwicklungsschritte (Sitzen mit 1 Jahr, Krabbeln mit 14 Monaten, Gehen mit 24 Monaten) mit Verzögerung erreicht hatte. Die Untersuchung mit 8 Jahren zeigte einen Jungen, der immer noch eine unerklärliche Hypotonie hatte, dessen Sehnenreflexe abwesend waren und der ein myopathisches EMG zeigte. Auch er war durch einen großen Salzhunger aufgefallen. Histologisch zeigte sich in der Muskelbiopsie kein sicher pathologischer Befund.

Auch hier fielen jedoch elektronenmikroskopisch enorm vermehrte und vergrößerte Mitochondrien auf. Zusätzlich bestand eine vermehrte Speicherung von Neutralfetten. Die Veränderung betraf beide Fasertypen. Der Basisdefekt blieb unbekannt.

1973 konnten Engel und Angelini eine derartige Mitochondriopathie mit Lipidvermehrung biochemisch auf einen Carnitinmangel zurückführen.

Inzwischen sind noch viele Beschreibungen über mitochondriale Myopathien veröffentlicht worden (Haydar et al. 1971, Black et

al. 1975, Di Mauro 1973, 1976).

Die klinischen Symptome setzen sich zusammen aus einer in früher Kindheit oder post partum beginnenden Hypotonie oder Muskelschwäche (fakultativ Ophtalmoplegie und Schwäche der Nackenbeuger) mit stagnierendem oder langsam progredientem Verlauf. Eine Facies myopathica ist bei mitochondrialen Myopathien ungeläufig. Die Erhöhung der CK ist kein obligates Symptom und nur in wenigen Fällen beschrieben worden.

Die histologischen Befunde sind nicht sehr spezifisch. Bei der megakonialen Myopathie erkennt man histologisch keine Besonderheiten außer den üblichen myopathischen Zeichen.

Bei der pleokonialen Myopathie fällt jedoch bereits histologisch auf, daß manche Fasern einen subsarkolemmalen fibrillenfreien, mit Granula angefüllten Bereich zeigen. Stärker betroffene Fasern weisen kein kontraktiles Parenchym auf.

Elektronenmikroskopisch erkennt man bei der megakonialen Form vergrößerte Mitochondrien, die zusätzlich abnorm strukturiert sind. Bei der pleokonialen Form sieht man als hervorragenden Befund die enorme Vermehrung von normalen oder leicht vergrößerten Mitochondrien. Zusätzlich erkennt man häufig parakristalline Einschlüsse, welche jedoch per se unspezifisch sind.

Auch hier ist, ebenso wie bei den congenitalen Myopathien, nicht die Veränderung an sich hinweisend auf eine mitochondriale Myopathie. Vermehrte und vergrößerte Mitochondrien finden sich gelegentlich auch bei dystrophischen, neurogenen oder entzündlich bedingten Muskelerkrankungen. Die Quantität der Phänomene ist entscheidend und führt zur Diagnose einer mitochondrialen Myopathie.

d) Noch nicht sicher einzuordnende Hypotonien myogener Ursache

Congenital fibre type disproportion

Brooke publizierte erstmals 1973 12 Fälle von sog. congenital fibre type disproportion. Es handelte sich um Kinder, die mit Hypotonie und Muskelschwäche zur Welt gekommen und zusätzlich durch congenitale Hüftluxationen, Kyphoskoliose, einen hohen Gaumen sowie Fußdeformitäten aufgefallen waren. Zusätzlich bestand eine erhöhte Anfälligkeit für respiratorische Infektionen. Häufig war die Familienanamnese positiv, so daß eine autosomal dominante Vererbung vermutet wurde.

Die Muskelbiopsien waren charakterisiert durch eine Aufteilung in zwei Faserpopulationen, wobei immer die Typ-I-Fasern mäßig atrophisch und die Typ-II-Fasern leicht hypertrophisch waren. Außerdem zeigte sich eine Typ-I-Prädominanz. Auffallend an den Krankheitsverläufen war die Schwere des klinischen Bildes in den ersten zwei Lebensjahren, wohingegen im weiteren Lebensverlauf das Leiden stagnierte oder zur Besserung führte.

Lenard und Goebel (1975) beobachteten in der Folgezeit einen Fall mit congenital fibre type disproportion, der unverhältnismäßig schwer verlief. Es handelte sich um ein Kind, das in den ersten zwei Lebensjahren hypoton war und zusätzliche Symptome wie Kyphoskoliose, Hüftabnormitäten, deformierte Füße, hohen Gaumen, Kontrakturen und respiratorische Infektionen zeigte. Die gehäuften Infekte erforderten sogar eine Tracheotomie und vorübergehende künstliche Beatmung. Lenard und Goebel meinten, daß klinisch eine Abgrenzung dieser Fälle gegenüber der nemaline myopathy und der centronukleären Myopathie mit Typ-I-Faser-Atrophie nur schwer möglich ist. Es ist in solchen unklaren Fällen sicher sehr wichtig, zu erfahren, welche Krankheit die Kinder haben. Das Bild der congenital fibre type disproportion kann klinisch sehr leicht einer spinalen Muskelatrophie vom Typ Werdnig-Hoffmann zugeordnet werden, und

hätte somit eine sehr schlechte Prognose und eine falsche genetische Beratung zur Folge. Die Prognose der congenital fibre type disproportion jedoch ist in der Mehrzahl der Fälle gut, weshalb diagnostisch die Muskelbiopsie herangezogen werden sollte.

Dubowitz (1973) schreibt, daß zwei Fälle, die ihm in einer Studie von 1969 als unklare, nicht progressive Myopathien imponiert hatten, sicher auch zur Einheit der CFTD gehören. Sicherlich werden sich viele andere unklare Fälle in diese Kategorie einreihen lassen, von der jedoch erst noch bewiesen werden muß, daß sie eine Krankheitseinheit darstellt.

### 3. Muskelhypotoniesyndrome ohne Nachweis einer neuromuskulären Erkrankung

Zur wichtigsten Differentialdiagnose des Floppy-Infant-Syndroms gehören die Hypotonien, welche weder neurogen noch myogen bedingt sind. Findet man keine neuromuskuläre Ursache für eine Hypotonie, so bleiben noch andere Möglichkeiten übrig, wobei nach Hart und Peterson (1976) eine cerebrale Schädigung am häufigsten ist.

Nach Ingram (1955) äußern sich cerebrale Schäden prä-, peri- oder postnataler Genese zu 50 % in den ersten 6 Lebensmonaten. Die häufigste Ursache sind perinatale Läsionen, wobei hier wiederum die Hypoxämien die größte Rolle spielen.

Die verschiedenen Formen der Cerebralparese (hyperton-spastisch, ataktisch, athetotisch) sind in den ersten Lebensmonaten schwer zu unterscheiden, da jede Form eine hypotones Durchgangsstadium zeigen kann.

Bei der spastischen Diplegie hält das hypotone Stadium oft bis zum 6. Lebensmonat, in extremer Form bis zum 18. Monat an. Selten bleibt eine Muskelhypotonie im Sinne einer atonischen

Diplegie (Hirt 1974) bestehen.

Bei der ataktischen Form der Cerebralparese, d.h. bei Beteiligung des Cerebellums, sind die ersten Lebensmonate ebenso von einer Muskelhypotonie geprägt. Oberwiegt die cerebelläre Läsion, so bleibt die Muskulatur hypoton. Später kommen weitere cerebelläre Zeichen wie Gangataxie und Intentionstremor zur Ausprägung.

Auch die athetotische Form der Cerebralparese geht mit einer Muskelhypotonie einher. Sie ist insgesamt seltener.

Da bei jeder Form einer infantilen Cerebralparese zumindest anfänglich eine Muskelhypotonie bestehen kann, ist im frühen Säuglingsalter eine genaue Einordnung oft schwierig.

Auch später erschweren sog. Mischformen gelegentlich die Klassifizierung. Probleme in der Einordnung bereitet zweitens das atonisch-astatische Syndrom (nach Foerster), bei dem lange Zeit die Muskelhypotonie ganz im Vordergrund steht, bis später jedoch oft auch ataktische Zeichen oder eine mentale Retardierung manifest werden. (Hirt 1973)

Paine (1963) hat in einer Untersuchung mit 112 hypotonen Kindern im weiteren Verlauf zeigen können, daß 68 davon eine Cerebralparese, teilweise im Sinne einer Athetose, teilweise eine Tetraspastik entwickelten, 25 wiesen eine psychomotorische Retardierung auf.

Nur bei 21 Kindern zeigte die weitere Entwicklung eine deutliche Besserungstendenz. Allerdings war die statomotorische Entwicklung verzögert. Davon wiederum waren immerhin noch 13 Kinder durch eine geistige Retardierung oder minimale cerebrale Bewegungsstörung auffällig. Lediglich in 8 Fällen war die Diagnose einer benignen congenitalen Hypotonie zu stellen, welche ohne Residuen verschwand. Bemerkenswerter Weise war hier jeweils eine entsprechende familiäre Belastung zu verzeichnen.

Eine wichtige andere Ursache der Hypotonien im Säuglingsalter ist das Prader-Willi-Syndrom, welches erst 1956 von Prader, Willi und Labhardt beschrieben wurde (1956, 1963) (Afifi et al. 1969). Die Ursache des Syndroms ist nicht bekannt.

Nach Dubowitz (1978) werden zwei Stadien unterschieden:

1. Stadium: Die Kinder sind bewegungslos und hypoton von Geburt an; Saug- und Schluckreflexe fehlen, so daß oft Sondenernährung nötig wird. Die motorischen Entwicklungsschritte werden mit Verzögerung erreicht.

2. Stadium: im 2. Lebensjahr oder wenig später werden die Kinder lebhafter, die Hypotonie bessert sich, sie entwickeln eine hochgradige Bulimie und werden meist sehr adipös. In der Regel begleitet eine mittelschwere bis leichte Oligophrenie das Krankheitsbild. Später zeigen sie eine schlechte Affektkontrolle, und neigen, vermutlich wegen der Adipositas, häufiger als die Normalbevölkerung zu Diabetes mellitus. Der sonstige Verlauf ist benigne.

Ein weiterer Grund für das Auftreten einer Hypotonie im Säuglingsalter kann die juvenile Polyposis coli sein, die 1966 von Veale beschrieben wurde. Sie tritt entweder mit oder ohne familiäre Belastung auf und ist von der adenomatösen Polyposis coli verschieden. Die Symptome sind: Blutung aus dem Rektum, Analprolaps, zusätzliche congenitale Mißbildungen. Die Hypotonie ist in diesem Fall kein obligates Symptom und in ihrer Ätiologie nicht geklärt.

Eine wichtige und interessante, aber sehr seltene Gruppe der Hypotonien ist die der essentiellen Hypotonien (ehemals Oppenheim-Syndrom, heute benigne Hypotonie Walton). (Walton 1956, 1957, 1974) Diese Diagnose sollte nur nach Überprüfen sämtlicher anderer Möglichkeiten gestellt werden und ist somit eine Ausschlußdiagnose.

Das Bild der essentiellen Hypotonien wurde erstmals von Finkelstein 1916 in New York beschrieben. Die Kinder sind hypoton, die Muskelkraft ist meist unbeeinträchtigt, die Sehnenreflexe sind schwach, bei Entspannung jedoch prompt auslösbar, die Gelenke sind überstreckbar. Die Kinder fallen durch eine erhöhte Sturzneigung, schnelle Ermüdbarkeit und schlaffe Glieder auf und zeigen meist einen motorischen Entwicklungsrückstand.

Die Serumenzyme, das EMG und die Muskelbiopsie sind normal.

Man beobachtete sowohl sporadische als auch gehäuft familiäre Fälle. Die Prognose ist gut. Ist die Hypotonie nicht bis zum 10. Lebensjahr verschwunden, muß an der Diagnose gezweifelt werden.

Schließlich gibt es noch viele andere Krankheitsbilder, die mit einer Hypotonie einhergehen. So sind z.B. das Marfan-Syndrom und das Ehlers-Danlos-Syndrom von einer Hypotonie im Rahmen der allgemeinen Bindegewebsschwäche begleitet.

Bei all diesen Erkrankungen zeigt die Muskelbiopsie histologisch einen normalen Befund. Da jedoch eine frühzeitige Differentialdiagnose zwischen zentral bedingten Hypotonien und benignen Syndromen von Muskelschlaffheit klinisch eine große Bedeutung zukommt, versucht man seit einiger Zeit, durch myometrische Untersuchungen des histochemischen Schachbrettmusters der Frage nachzugehen, ob möglicherweise eine bevorzugte Atrophie eines der beiden Hauptfasertypen bei der genannten Fragestellung hilfreich sein kann.

In einer ersten Untersuchung an über 180 Muskelbiopsien von Kindern unter 15 Jahren kamen Brooke und King Engel (1969) zu folgenden Ergebnissen:

Die Meßergebnisse teilten das Fallgut in 5 Gruppen auf. Meßparameter war der kleinste Faserdurchmesser. Vergleichende Normalwerte standen nicht zur Verfügung.

Es ergaben sich folgende 5 Gruppen:

1. Normale Faserverteilungskurven beider Typen, Typ-I-Fasern = Typ-II-Fasern, bzw. um weniger als 12 % voneinander abweichend
2. Normale Faserverteilungskurve beider Typen Typ-I-Faser $\geq$ Typ-II-Faser, um mehr als 12 % voneinander abweichend
3. Normale Faserverteilungskurve beider Typen, Typ-I-Faser $<$ Typ-II-Faser
4. Pathologische Faserverteilung im Sinne einer doppelgipfligen Kurve
5. Pathologische Faserverteilung im Sinne breitgipfliger Kurven.

Die Gruppe 4 entsprach den neurogenen Muskelatrophien. Sie bestand aus 28 Biopsien von Kindern mit spinalen Muskelatrophien, peripheren Neuropathien, sowie spinocerebellären Atrophien mit begleitender Affektion des peripheren Motoneurons.

In der Gruppe 5 waren alle primären Myopathien vertreten.

Die Gruppen 1 - 3 sind in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse, da hier die histologisch normal erscheinenden Muskelbiopsien aufgeteilt sind.

In der Gruppe 1, welche aus 42 Biopsien bestand, fanden sich vorwiegend Fälle mit minimalen Cerebralparesen, bzw. benignen Hypotoniesyndromen. Daneben mußten aber auch Kinder mit spinocerebellären Atrophien sowie ein Fall von Myasthenia gravis hier eingereiht werden.

Die Gruppe 2 bestand aus 36 Biopsien. Klinisch handelte es sich überwiegend um schwere infantile Cerebralparesen.

In der Gruppe 3 waren 19 Biopsien einzureihen. Die Kinder gehörten in der Mehrzahl der Gruppe der benignen Hypotonien an.

In einer späteren Publikation beschrieb Brooke (1973) die metrischen Ergebnisse von weiteren 50 kindlichen Muskelbiopsien. Dabei bestätigten sich, was die Gruppen 1-3 anlangt, im wesentlichen die vorbeschriebenen Feststellungen.

In der Gruppe 1 waren neben gesunden Kindern solche mit geringer verzögerter statomotorischer Entwicklung, aber insgesamt guter Prognose zu finden.

Gruppe 2 setzte sich aus schweren infantilen Cerebralparesen mit inaktivitätsbedingter Muskelatrophie zusammen. Der Gruppe 3 gehörten wiederum überwiegend Hypotoniesyndrome mit guter Prognose zu.

Primär neurogene Atrophien fanden sich in Gruppe 4, primär myogene Fälle in Gruppe 5.

Vorliegende Arbeit möchte an diesen Ergebnissen anknüpfen bzw. der diagnostischen Wertigkeit morphologisch-morphometrischer Untersuchungen bei kindlichen Hypotoniesyndromen nachgehen.

## PROBLEMSTELLUNG

Aus der dargestellten Literaturübersicht über die kindlichen Hypotoniesyndrome aus myopathologischer Sicht ergeben sich die noch offenen Fragen, welche die Problemstellung vorliegender Untersuchung darstellen.

1. Neurogene Atrophien:
Gibt es ein morphologisches oder morphometrisches Korrelat im Muskel, welches Rückschlüsse auf die Verschiedenartigkeit der Verlaufsformen und somit auf die Prognose neurogener Atrophien, insbesondere heredodegenerativer spinaler Muskelatrophien zu machen erlaubt?

2. Primäre Myopathien
Welcher Art sind die morphologischen Substrate dieser Krankheitsbilder?
Lassen sich insbesondere die Myopathien ohne strukturelle Besonderheiten optisch und metrisch abgrenzen von den übrigen Formen des Floppy-Infant-Syndrom?

3. Hypotonien ohne Nachweis einer neuromuskulären Erkrankung:
Gibt es morphologisch oder morphometrisch faßbare Unterschiede in der Muskulatur bei central bedingtem Hypotoniesyndrom im Vergleich zu solchen ohne bisher nachweisbare Ursache?
Kann man hier den Einteilungsvorschlag von Brooke und Engel sowie von Brooke (1973) auf Grund unseres Materials untermauern?
Gibt es dabei, verglichen mit der normalen Muskulatur, überhaupt irgendwelche strukturell faßbaren Befunde?

## Material [x] und Methodik [xx]

Der Untersuchung liegen Muskelbiopsien von 45 Kindern zu Grunde, die im Zeitraum von 1972 - 1978, überwiegend im ersten und zweiten Lebensjahr, wegen eines Hypotonie-Syndroms zur Sicherung oder zur Erstellung einer Diagnose biopsiert wurden. Ergänzend wurden zur differentialdiagnostischen Abrundung Biopsien älterer Kinder mit congenitalen Myopathien hinzugezogen, deren Anamnese ein sicheres Hypotoniesyndrom im Säuglingsalter auswies.

A) Hypotonien mit Muskelschwäche

$A_1$) neurogene Atrophien
- 8 progressive spinale Muskelatrophien vom Typ Werdnig-Hoffmann
- 2 progressive spinale Atrophien vom intermediate type
- 1 progressive spinale Atrophie vom Typ Kugelberg-Welander
- 1 Fall von geburtstraumatischer Hämotomyelie
- 1 Glycogenose vom Typ II (Pompe) mit zusätzlichem Befall der Vorderhornzellen

$A_2$) Myopathien

a) 3 Muskeldystrophien, darunter
- 1 progressive Muskeldystrophie vom Typ Duchenne
- 2 congenitale Muskeldystrophien vom Typ Batten-Turner

b) 5 congenitale Myopathien mit strukturellen Besonderheiten
- 1 minicore disease
- 1 nemaline myopathy
- 2 centronukleäre Myopathien
- 1 Myopathie mit Typ-I-Faser-Hypotrophie

---

[x] Für die uns zur Verfügung gestellten klinischen Daten danken wir den Kinderkliniken, aus welchen die Patienten stammen, recht herzlich.

[xx] Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Friedrich-Baur-Stiftung München und der DFG durchgeführt.

c) 5 Stoffwechselmyopathien

3 mitochondriale Myopathien
1 Glycogenose vom Typ II (Pompe) (Myopathische Form)
1 Kocher-Dèbrê-Sêmêlaigne-Syndrom

d) Noch nicht einzuordnende Krankheitsbilder

2 Fälle von congenital fibre type disproportion

B) Hypotonien ohne muskuläre Schwäche

$B_1$) 4 Hypotonien mit benignem Verlauf

$B_2$) 11 Hypotonien im Rahmen einer centralen Schädigung

$B_3$) 2 Hypotonien auf Grund eines Prader-Willi-Syndroms

Die Biopsien wurden in Narkose aus dem Bauch großer Extremitätenmuskel (M. tibialis anterior, M. gastrocnemius, M. quadriceps femoris, M. biceps brachii) entnommen, wobei darauf geachtet wurde, daß die Schnittführung exakt senkrecht zum Faserverlauf gelang und das Gewebe nicht durch Pinzettenzug oder -druck beschädigt wurde. Es wurden drei 0,5 - 1 cm große Faserbündel entnommen. Das erste Faserbündel wurde je zur Hälfte in gepuffertem Formalin bzw. in dem Fixativ nach Haidenhain-Susa fixiert und später in Methacrylat eingebettet. An einem Rotationsmikrotom wurden 5 µ dicke Quer- und Längsschnitte angefertigt und routinemäßig folgende histologischen Färbungen durchgeführt:

1. HE-Färbung
2. van Gieson-Elastica-Färbung
3. modifizierte Trichromfärbung nach Engel und Cunningham
4. Versilberung nach Gömöri
5. PAS-Reaktion nach Hotchkis

Die zweite Gewebsprobe wurde exakt orthograd auf ein Korkplättchen aufgeblockt, bei - 170° C in flüssigem Stickstoff tiefgefroren, bei - 80° C gelagert und spätestens nach einigen Tagen verarbeitet. Dazu wurden an einem Kryostaten bei - 25° C ungefähr 10 u dicke Querschnitte angefertigt und folgende enzymhistochemische Reaktionen durchgeführt:

1. Myofibrilläre Adenosin-Triphophatase-Reaktion bei ph 9,4 nach der Methode von Padykula und Herman (1955) mit einer Inkubationszeit von 40 Minuten bei 37° C.
2. Succinatdehydrogenase-Reaktion (SDH) nach Nachlas und Mitarbeitern mit Tetra-Nitro-BT als Indikator bei einer Inkubationszeit von 60 Minuten bei 37° C.
3. NADH-Reduktase-Reaktion nach Nachlas und Mitarbeitern mit Tetra-Nitro-BT als Indikator bei einer Inkubationszeit von 60 Minuten bei 37° C.

Von der dritten Gewebsprobe wurden kleine Partikel in 6,25 % Glutaraldehyd fixiert und anschließend in Saccharose ausgewaschen, um für eventuell nötig werdende elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Verfügung zu stehen. Der Rest wurde für die Möglichkeit einer ergänzenden biochemischen Untersuchung nativ bei - 80° C eingefroren.

Für histometrische Untersuchungen wurde nur die myofibrilläre ATP-ase-Reaktion herangezogen, weil in dieser Färbung eine eindeutige Trennung der Fasern in zwei Hauptfasertypen gelingt und keine Intermediärfasern vorliegen. Es fanden nur Präparate Verwendung, bei denen ein orthograder Querschnitt zusammenhängender Gewebsverbände erzielt wurde und eine eindeutige Faserdifferenzierung zu erkennen war.

Die Präparate wurden mit einer Vergrößerung von 400 x oder 100 x fotografiert. Der Film wurde mit einem Projektor so auf die Zeichenplatte eines halbautomatischen manuellen Analysensystems ASM (Leitz) projiziert, daß 1 $\mu$ des Originalpräparates bei 400-facher Vergrößerung 2640 $\mu$ und bei 100-facher Ver-

größerung 660 µ entsprach. Die Eichung erfolgte mit einem in jedem Film mitphotografierten Okularmikrometer. Die Randfasern wurden bei den Messungen weggelassen. Es sollten in jedem Präparat von dem am wenigsten vorhandenen Fasertyp mindestens 100 Fasern gemessen werden. Dies gelang nicht immer, weil die Größe der Gewebspartien obengenannte Voraussetzungen nicht immer erfüllte. Dominierte ein Fasertyp erheblich, so wurde versucht, von dem anderen wenigstens 100 Fasern zu erhalten.

Die weitere Datenverarbeitung erfolgte mit einer Siemens 404/3-Anlage. Die Eingabe erfolgte mittels Lochstreifen, die Ausgabe per Plotter und Schnelldrucker. Die graphische Auftragung wurde mittels eines Schnelldruckers als Histogramm und in Form des sogenannten Wahrscheinlichkeitsnetzes (Erbslöh et al. 1975, Suchenwirth et al. 1970) erstellt. [x]

Folgende Werte wurden ausgedruckt: Mittelwert, Variationskoeffizient, Standardabweichung, Standarderror des Flächenwertes, die jeweilige Anzahl der gemessenen Fasern und eine Summenprozentauflistung. Für die neurogenen Atrophien wurde zusätzlich der Atrophiefaktor berechnet, der ein Maßstab für die prozentuale Atrophie eines Muskels ist. Da ein eigenes Normalkollektiv kindlicher Muskel in den verschiedenen Lebensaltern, welches als repräsentativ gelten könnte, nicht zur Verfügung stand, mußten diesbezüglich Werte aus der Literatur herangezogen werden. In einer Arbeit von Brooke und Engel (1973) sind Richtlinien für die normalen Durchmesser von Muskelfasern bei Kindern erwähnt. Dabei liegen die durchschnittlichen Durchmesser für 1/4 - 4 Jahre bei 16 - 20 µ. Bezogen auf die von uns gewählte Flächenberechnung bedeutet dies, daß eine Atrophie

---

[x] Die elektronische Datenverarbeitung wurde in den Laboratorien für klinische Chemie und Endokrinologie (Leiter: Prof. Dr. med. P. Scriba) der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München durchgeführt.

eintritt, wenn die mittlere Faserfläche unter einen Wert von 254 $\mu^2$ fällt. Man kann von einer eindeutigen Atrophie sprechen, wenn mehr als 50 % aller Fasertypen atrophisch geworden sind. Sind z.B. 30 % aller Fasern unter einem Wert von 254 $\mu^2$, so ist der Atrophiefaktor 30.

## EIGENE ERGEBNISSE

Die 45 Patienten, deren Muskelbiopsien histologisch, enzymhistochemisch und histometrisch ausgewertet wurden, zeigten alle ein gemeinsames klinisches Hauptsymptom, nämlich die Muskelhypotonie im Säuglingsalter.

Klinisch konnte man die Kinder in zwei Gruppen aufteilen:
Gruppe A: Hypotonien mit muskulärer Schwäche
Gruppe B: Hypotonien ohne muskuläre Schwäche.

In die erste Gruppe von Erkrankungen gehörten morphologisch

$A_1$ die neurogenen Muskelatrophien und

$A_2$ die Myopathien, die wieder in verschiedene Untergruppen zerfielen

Die zweite Gruppe unterteilte sich aufgrund der Klinik in

$B_1$ Hypotonien ohne Nachweis einer centralen oder peripheren neurologischen Erkrankung

$B_2$ Hypotonien im Rahmen einer Schädigung des Zentralnervensystems

$B_3$ Hypotonien im Rahmen eines Prader-Willi-Syndroms

Morphologisch waren bei allen diesen Krankheitsbildern keine wesentlichen strukturellen Befunde zu erheben.

Die Meßergebnisse unterteilte sie in drei Gruppen.

$B_{11}$ eine Gruppe, in welcher die Typ-II-Faser kleiner war als die Typ-I-Faser (Typ-II-Faser $<$ Typ-I-Faser) (2)

$B_{22}$ eine Gruppe, in welcher die Typ-I-Fasern in der Größe den Typ-Fasern entsprachen (Typ-II-Faser = Typ-I-Faser) (3)

$B_{33}$ eine Gruppe, in welcher die Typ-I-Faser kleiner war als die Typ-II-Faser (Typ-I-Faser $<$ Typ-II-Faser) (13)

A) Hypotonien mit muskulärer Schwäche

$A_1$) Neurogene Atrophien

Unser Krankengut umfaßte nicht nur schwerere und mittelschwere Formen der heredodegenerativen spinalen Muskelatrophien, sondern auch eine Glycogenose vom Typ II (Pompe) mit Beteiligung der Vorderhornzellen, die letal verlief, und eine geburtstraumatisch bedingte Rückenmarksläsion im Sinne einer Hämatomyelie.

Es besteht aus insgesamt 13 Fällen, die vom klinischen Bild, vom EMG und von der Muskelbiopsie her als spinale Atrophien imponierten. Aufgrund der metrischen Ergebnisse wurden zwei Gruppen gebildet:

1. Gruppe: Typ-I-Faser $<$ Typ-II-Faser (7)
2. Gruppe: Typ-I-Faser $>$ Typ-II-Faser (6)

a) 1. Gruppe

Es handelt sich um 7 Kinder, von denen 4 eine gesicherte spinale Muskelatrophie vom Typ Werdnig-Hoffmann hatten und drei klinisch der etwas später auftretenden Form des intermediate type zuzuordnen waren.

Bei allen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung die Reflexe erloschen, die Spontanmotorik war bei den gesicherten Fällen von M. Werdnig-Hoffmann fast erloschen, bei den anderen mehr oder weniger stark reduziert. Die Muskeln, aus denen die Biopsien, entnommen wurden, konnten jedoch stets noch bewegt werden. Die Kinder mit einer sicheren spinalen Muskelatrophie vom Typ Werdnig-Hoffmann waren alle bereits mit wenigen Wochen oder Monaten aufgefallen und zur Biopsie gekommen, wohingegen die anderen Kinder erst mit Ende des ersten Lebensjahres durch Schwäche und Hypotonie der Muskulatur auffällig wurden. Zwei der Kinder mit gesicherter spinaler Muskelatrophie vom Typ

Werdnig-Hoffmann starben mit einem Jahr.

Das EMG zeigte bei 7 Fällen ein klares sog. Neuropathiemuster mit Riesenpotentialen. Zusätzlich fand sich reichlich pathologische Spontanaktivität.

Die Muskelbiopsie bestätigte hier die schon geäußerte Verdachtsdiagnose. Es zeigte sich in 6 Fällen eine leichte Vermehrung des perimysialen Bindegewebes. Die atrophischen Fasern lagen in kleineren oder größeren Gruppen angeordnet, so daß man hier von einer felderförmigen Atrophie sprechen konnte.

In einem Fall sah man nur eine leichte Atrophie weniger in Gruppen angeordneter Fasern, jedoch noch keine Umbauvorgänge.

Beispiel

H.J., männl., geb. am 25.5.72, bei der Biopsie 2 1/2 Jahre altes Kind. Mit zwei Jahren wurde er mit Verdacht auf eine spinale Muskelatrophie vom intermediate type stationär aufgenommen. Die Mutter berichtete auf Fragen, daß er ihr bereits mit 6 Monaten durch zu wenig Bewegung und mangelnde Motorik aufgefallen war. Er lernte mit 1 1/2 Jahren das Laufen und konnte zum Untersuchungszeitpunkt ein paar Schritte gehen. Die Muskulatur zeigte eine extreme Hypotonie. Die Reflexe waren erloschen. Kopfkontrolle hatte er noch nicht. Im EMG fand sich ein neurogenes Muster mit pathologischer Spontanaktivität und Riesenpotentialen bei Willkürinnervation. Die Muskelbiopsie aus dem linken M. tibialis anterior zeigte außer einer perimysialen Bindegewebsvermehrung eine felderförmige Atrophie mit eindeutig atrophischen Fasern, vorwiegend vom Typ-I. Das Restparenchym war merklich hypertrophiert; die hypertrophischen Fasern gehörten hauptsächlich dem Typ II an (siehe Abb. 1, S. 38).

Dieses Bild ließ sich durchaus mit der Klinik in Einklang bringen.

| Die Meßwerte: | Typ-I | Typ II |
|---|---|---|
| mittl. Fläche | 73 $\mu^2$ | 130 $\mu^2$ |
| VK | 59 % | 63 % |

Das histometrische Bild zeigte eine eindeutige Linksverschiebung der Kurve mit den hohen Spitzen, wie sie bei neurogenen Atrophien vorkommen. (siehe Abb. 2, S. 38)

Der Atrophiefaktor betrug 58 % (Typ-I 47 %, Typ II 11 %).

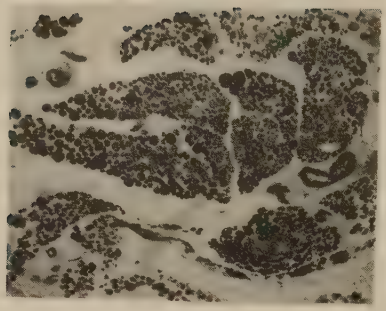

Abb. 1)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4, Vergrößerung 100 x

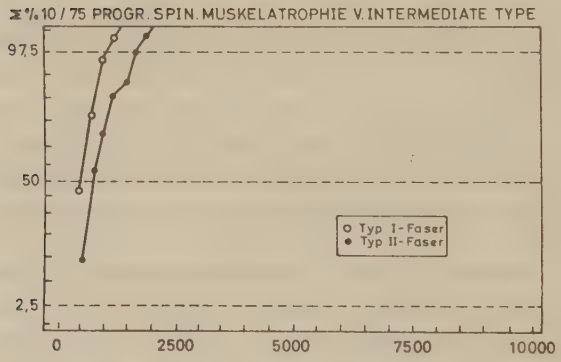


Abb. 2)
Histogramm, Typ I-Faser < Typ-II-Faser

| Name | Mittelwert d. Fläche | | VK | | Alter bei | Tod |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | I | II | Biopsie | |
| W. E. ♂ 33/77 21.12.76 | 110 $\mu^2$ | 184 $\mu^2$ | 53 % | 57 % | 3 Monate | |
| H. J. ♂ 10/75 25.5.72 | 73 $\mu^2$ | 130 $\mu^2$ | 59 % | 63 % | 21/2 Jahre | |
| F. S. ♀ 30/74 19.8.73 | 212 $\mu^2$ | 282 $\mu^2$ | 4o % | 38 % | 6 Monate | + |
| R. J. ♂ 23/73 20.1.73 | 2o1 $\mu^2$ | 270 $\mu^2$ | 45 % | 46 % | 3 Wochen | |
| R. HJ. ♂ 53/73 7.4.73 | 242 $\mu^2$ | 271 $\mu^2$ | 72 % | 70 % | 3 Wochen | + |
| S. M. ♂ 102/71 15.4.70 | 917 $\mu^2$ | 960 $\mu^2$ | 21 % | 30 % | 11/2 Jahre | |
| B. D. ♀ 83/72 21.8.71 | 265 $\mu^2$ | 563 $\mu^2$ | 50 % | 35 % | 5 Monate | |

2. Gruppe

Sie umfaßte 6 Fälle. Drei davon waren gesicherte spinale Muskelatrophien vom Typ Werdnig-Hoffmann, ein Fall gehörte dem intermediate type zu. Der fünfte Fall zeigte klinisch ein ähnliches Bild wie eine spinale Muskelbiopsie, muskelbioptisch unterschied er sich jedoch (s. unten). Es handelte sich um eine Glycogenose vom Typ II (Pompe). Der 6. Fall ähnelte bis zum 6. Lebensmonat im klinischen Verlauf einer spinalen Muskelatrophie. Es handelte sich um eine geburtstraumatisch bedingte Hämatomyelie, die nach einem Stadium der Querschnittssymptomatik nach einem halben Jahr in eine spastische Phase überging und nach wenigen Monaten zum Tode nach einem operativen Revisionsversuch des Rückenmarkkanals führte.

Keines dieser 6 Kinder hatte auslösbare Reflexe; Spontanmotorik war bei der Biopsie nicht mehr vorhanden. Es bestand eine augeprägte Hypotonie und Schwäche. Die Muskeln, aus denen die Biopsien entnommen wurden, zeigten keine Restbeweglichkeit mehr.

Fünf dieser Kinder starben im ersten Lebensjahr an Aspirationspneumonie und Herzversagen. Das Kind mit der spinalen Atrophie vom intermediate type konnte in seiner Entwicklung nicht verfolgt werden. Jedoch war die Krankheit bei der Biopsie schon weit fortgeschritten. Das EMG zeigte in allen untersuchten Fällen ein neurogenes Muster mit pathologischer Spontanaktivität und polyphasischen Aktionspotentialen.

Die Muskelbiopsien ergaben bei den vier Fällen von gesicherter degenerativer spinaler Muskelatrophie perimysiale Umbauvorgänge im Sinne einer Vermehrung des perimysialen Bindegewebes. Zusätzlich bestand eine eindeutige felderförmige Atrophie, teilweise als large group atrophy, teilweise als small group atrophy, wobei in den atrophischen Arealen Typ-II-Fasern vorherrschten. Im Restparenchym überwogen die Typ-I-Fasern, wel-

che manchmal hypertrophiert erschienen, manchmal auch im Normbereich lagen. Der Fall von Hämatomyelie zeigte in der Muskelbiopsie nur eine angedeutete felderförmige Atrophie. Die Glycogenose vom Typ II wies, außer der leichten Atrophie, eine sichtbare Speicherung von PAS-positiven Materialien auf, die hauptsächlich in Typ-I-Fasern abgelagert waren. Die Variationskoeffizienten lagen alle in einem Bereich von 50 - 156 %.

Beispiel

R.R., männl., geb. 8.12.74
Dieser Fall ist sehr eindrucksvoll für eine bereits sehr weit fortgeschrittene spinale Muskelatrophie. Der Junge entwickelte sich nach einer Frühgeburt ganz normal. Die Familienanamnese war frei. Mit etwa 8 Monaten fiel eine allgemeine Entwicklungsverzögerung und eine Hypotonie vor allem der unteren Extremitäten auf. Freies Sitzen war unmöglich, die Spontanmotorik sehr reduziert. Gegen die Hypotonie wurde eine krankengymnastische Behandlung verordnet, da man dieses Symptom der Frühgeburtlichkeit zuschob. Das erste EMG mit 13 Monaten konnte keinen sicher pathologischen Befund aufdecken, wohingegen sich zu diesem Zeitpunkt in der Muskelbiopsie aus dem M. quadriceps femoris bereits eine ausgeprägte gruppierte Muskelatrophie vorwiegend der Typ-II-Fasern mit Hypertrophie des Restgewebes fand. Die perimysialen Umbauvorgänge waren vermehrt (siehe Abb. 3, S. 43).

Das zweite EMG mit 15 Monaten bestätigte einen bereits fortgeschrittenen neurogenen Umbau. Die Reflexe waren zu diesem Zeitpunkt noch schwach auslösbar. Die weitere Entwicklung konnte nicht verfolgt werden, da die Eltern unbekannt verzogen.

| Die Meßwerte: | Typ I | Typ II |
|---|---|---|
| mittl. Fläche | 1185 $\mu^2$ | 441 $\mu^1$ |
| VK | 60 % | 156 % |

Der Atrophiefaktor betrug 71,5 % (Typ I 7 %, Typ II 64,5 %). In diesem Falle sind die Restfasern erheblich hypertrophiert. Fast alle atrophischen Fasern gehören dem Typ II an. Das Histogramm zeigt eine starke Linksverschiebung der Kurvenverläufe, besonders der Typ-II-Kurve, was auf die erhöhte Atrophie dieses Fasertypes hinweist. (siehe Abb. 4, S. 43)

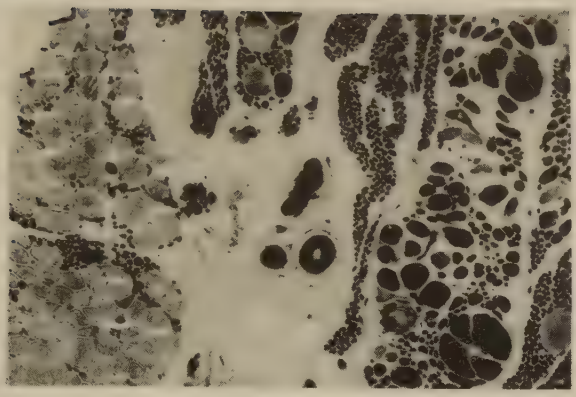

Abb. 3)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4, Vergrößerung 100 x

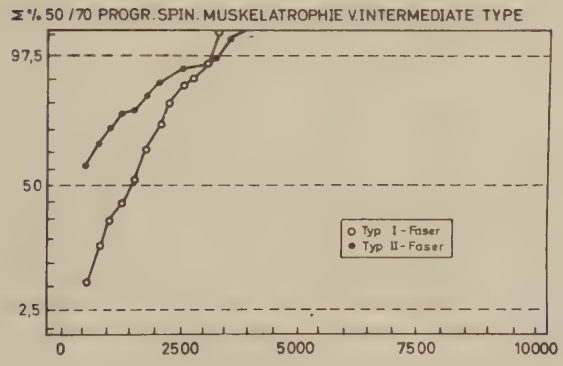


Abb. 4)
Histogramm, Typ-I-Faser Typ-II-Faser

| Name | Mittelwert d. Fläche | | VK | | Alter bei | Tod |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | I | II | Biopsie | |
| R. C. ♀ 142/74 25. 9. 74 | 604 $\mu^2$ | 213 $\mu^2$ | 70 % | 58 % | 3 Monate | + |
| R. R. ♂ 50/76 8. 12. 74 | 1185 $\mu^2$ | 441 $\mu^2$ | 60 % | 156 % | 11/2 Jahre | unbekannt |
| E. Ch. ♀ 10/74 16. 8. 73 | 745 $\mu^2$ | 711 $\mu^2$ | 67 % | 55 % | 5 Monate | + |
| W. F. ♂ 3/76 2. 11. 75 | 454 $\mu^2$ | 372 $\mu^2$ | 60 % | 50 % | 2 Monate | + |
| R. Ch. ♀ 48/77 10. 4. 77 | 362 $\mu^2$ | 288 $\mu^2$ | 81 % | 90 % | 2 Monate | + |
| H. D. ♂ 31/72 10. 4. 72 | 246 $\mu^2$ | 112 $\mu^2$ | 68 % | 94 % | 2 Monate | + |

## Zusammenfassung

Die spinalen Muskelatrophien lassen sich myometrisch unterteilen in zwei Gruppen:

Die erste Gruppe (Typ I < Typ II) hat folgende Mittelwerte:

| | Typ I | Typ II |
|---|---|---|
| Fläche | 321,29 $\mu^2$ | 420,40 $\mu^2$ |
| StA | 39,29 % | 43,7 % |

Klinisch entsprechen diese Fälle einem mittelschweren Stadium. Die Reflexe sind zwar erloschen, doch ist noch ein Rest von Spontanmotorik da. Die biopsierten Muskeln zeigen noch eine geringe Beweglichkeit. Der Verlauf ist mehr oder weniger stark progredient.

Die Muskelbiopsien sprechen eindeutig für bereits fortgeschrittene neurogene Atrophien. Die Histometrie weist auf eine deutlich stärkere, jedoch keine selektive Atrophie der Typ-I-Faser hin.

Die zweite Gruppe (Typ I > Typ II) zeigt folgende Werte:

| | Typ I | Typ II |
|---|---|---|
| Fläche | 599,3 $\mu^2$ | 356,16 $\mu^2$ |
| StA | 65,74 % | 82,15 % |

Diese Gruppe war klinisch stärker betroffen als die andere. Die Reflexe waren teils unsicher auslösbar, teils erloschen, die Spontanmotorik gering bis gar nicht mehr vorhanden. Die Muskeln, die biopsiert wurden, zeigten keine Restbeweglichkeit mehr. Fünf dieser Kinder starben an den Folgen einer Aspirationspneumonie. Das EMG sprach eindeutig für einen bereits fortgeschrittenen neurogenen Umbau und zeigte viel pathologische Spontanaktivität. Die Muskelbiopsie ergab histologisch eine fortgeschrittene, felderförmige neurogene Muskelatrophie.

Die Histometrie brachte eine deutliche Atrophie vorwiegend der Typ-II-Faser. Hier kann man annehmen, daß zusätzlich zur neurogenen Atrophie, welche weit fortgeschritten ist, eine Inaktivitätsatrophie vorliegt. Es handelt sich um neurogene Atrophien, die durch ihren Schweregrad zusätzlich eine Inaktivitätsatrophie bedingen.

Es handelt sich um schwerer verlaufende Fälle.

### $A_2$) Myopathien

Unser Krankengut umfaßte 14 Fälle aus dem Formenkreis der degenerativen Myopathien, die sich wiederum in vier Gruppen unterteilten. Alle Kinder waren durch eine verzögerte statomotorische Entwicklung und eine generalisierte Muskelhypotonie im Säuglingsalter aufgefallen.

a) Progressive Muskeldystrophien

1 Muskeldystrophie vom Typ Duchenne
2 progressive congenitale Muskeldystrophien vom Typ Batten-Turner

Es handelte sich um drei Fälle. Ein Kind litt an einer bereits im ersten Lebensjahr manifest werdenden Muskeldystrophie vom Typ Duchenne, die beiden anderen zeigten eine congenitale Muskeldystrophie vom Typ Batten-Turner.

Allen Kindern gemeinsam war die von Geburt an auffällige, graduell unterschiedliche Muskelhypotonie und die statomotorische Entwicklungsverzögerung.

Die Reflexe waren bei einem Kind mit einer Muskeldystrophie vom Typ Batten-Turner nicht sicher, bei den anderen beiden Kindern regelrecht auszulösen.

Elektromyographisch war jeweils in den ersten Lebensmonaten

kein sicherer Befund zu erheben, später ergab sich jedoch ein eindeutiges sog. Myopathiemuster, im Falle der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne im Verein mit pathologischer Spontanaktivität.

Die CPK war bei dem Kind mit der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne massiv erhöht CK (5500 U) wohingegen die beiden anderen Kinder keine CPK-Erhöhung aufwiesen.

Das Ergebnis der Muskelbiopsie sprach in allen drei Fällen für das Vorliegen einer dystrophischen Myopathie. Es fand sich jeweils ein diffuser sowohl endo- als auch perimysialer interstitieller Umbau mit Bindegewebsvermehrung und Vakatfetteinlagerungen. Alle Muskelfasern erschienen im Querschnitt deutlich abgerundet und wiesen pathologische Kalibervariationen auf. Die subsarkolemmalen Kerne zeigten sich deutlich aufgetrieben. Zusätzlich wurden vermehrt zentralständige Kerne angetroffen. Im Falle der progressiven Muskeldystrophie vom Typ Duchenne fielen weiterhin zahlreiche, oft herdförmig zusammengeordnete Muskelfasernekrosen auf, bei der congenitalen Muskeldystrophie dagegen waren floride Faseruntergänge nicht zu verzeichnen. Enzymhistochemisch fiel ein Typ-I-Faser-Oberwiegen auf. Bei der progressiven Muskeldystrophie vom Typ Duchenne zeigte die myofibrilläre ATP-ase-Reaktion bei ph 9,4 kaum eine Faserdifferenzierung, nach Vorinkubation bei ph 10,5 war jedoch ein ausreichendes Schachbrettmuster zu erzielen.

Myometrisch zeigte sich, daß bei den beiden Kindern mit congenitaler Muskeldystrophie vom Typ Batten-Turner die Typ-I-Faser größer war als die Typ-II-Faser (Mittelwert). Eines von beiden zeigte jedoch im Alter von 2 Jahren eine Hypertrophie der gesamten Muskulatur, was sehr ungewöhnlich ist. Das Kind mit der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne zeigte, bezogen auf das Alter, eine Hypertrophie beider Fasertypen, besonders jedoch der Typ-II-Fasern.

Histographisch konnte man als Ausdruck der pathologischen Kalibervariationen die breite Streuung der Werte an Hand des langgezogenen Kurvenverlaufes erkennen.

Beispiel:

Progressive Muskeldystrophie vom Typ Batten-Turner

Es handelte sich um einen am 26.1.73 geborenen Jungen, W.A., der drei Wochen zu früh zur Welt kam. Die Mutter berichtete über geringe Kindsbewegungen in der Schwangerschaft. Die Geburt verlief komplikationslos, der Apgar-Wert betrug nach 10 Minuten 8. Das Kind mußte wegen Trinkschwäche sondiert werden und zeigte sich auch sonst hypoton und schwächlich. Mit 13 Monaten konnte es sitzen, mit 2 1/2 Jahren erst laufen, wobei ein ausgesprochener Watschelgang auffiel. Bei der stationären Untersuchung in diesem Alter fand sich ein unterentwickeltes Kind mit generalisierter Muskelhypotonie, Scapulae alatae, sowie auffälligem Hohlkreuz. Beim Aufrichten kletterte es an sich unter Zuhilfenahme der Arme empor. Die Reflexe waren nur schwach auslösbar.

Die geistige Entwicklung erschien altersgemäß.

Das EMG zeigte ein pathologisches Interferenzmuster, wobei neben einem sog. Myopathiebild auch Hinweise auf einen neurogenen Umbau vorlagen. Pathologische Spontanaktivität war nicht zu verzeichnen. Die CK-Aktivität war nicht erhöht.

Die Muskelbiopsie, entnommen aus dem linken M. quadriceps femoris, zeigte einen diffusen, interstitiellen Umbau des Muskels mit Fibrose, Vakatfetteinlagerungen, sowie eine ausgeprägte myopathische Parenchymalteration. (siehe Abb. 5, S. 50)

Enzymhistochemisch war eine Typ-I-Prädominanz auffällig.

Die Messungen erbrachten folgende Ergebnisse:

| | Typ I | Typ II |
|---|---|---|
| Mittl. Fläche | 5191 $\mu^2$ | 4371 $\mu^2$ |
| VK | 35 % | 41 % |

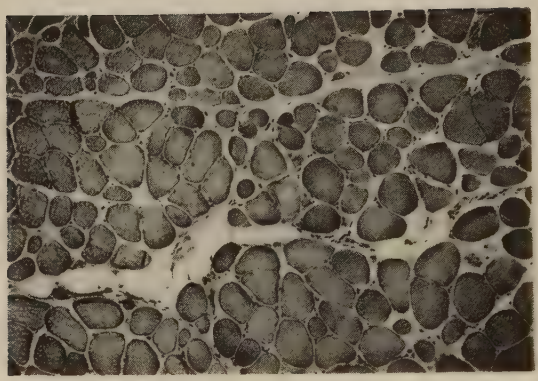

Abb. 5)
HE-Färbung, Vergrößerung 100 x

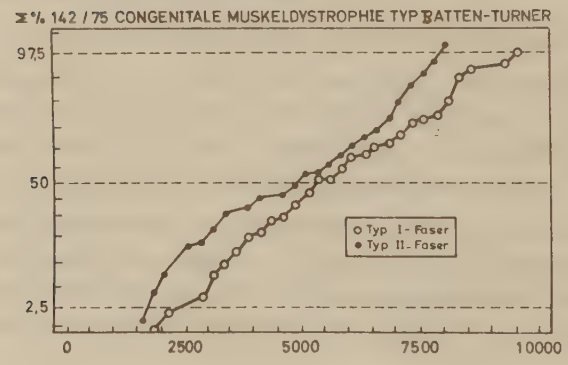


Abb. 6)
Histogramm

| Name | Mittelwert der Fläche | | VK | | Alter bei | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | I | II | Biopsie | |
| R. S. ♂<br>47/75<br>14. 3. 74 | 676 $\mu^2$ | 916 $\mu^2$ | 32 % | 50 % | 1 Jahr | progressive Muskeldystrophie v. Typ Duchenne |
| W. A. ♂<br>142/75<br>26. 1. 73 | 5191 $\mu^2$ | 4371 $\mu^2$ | 35 % | 41 % | 2 Jahre | congenitale Muskel - dystrophie Batten-Turner |
| G. M. ♂<br>143/75<br>24. 8. 71 | 829 $\mu^2$ | 765 $\mu^2$ | 50 % | 44 % | 4 Jahre | congenitale Muskel-dystrophie Batten-Turner |

b) Congenitale Myopathien

Hier umfaßte unser Krankengut 5 Fälle:

1 minicore disease mit whorled fibres
1 nemaline myopathy
2 zentronukleäre Myopathien
1 Myopathie mit Typ-I-Faser-Atrophie

Alle fünf Kinder zeigten in der Säuglingszeit eine Muskelhypotonie und -schwäche sowie eine verzögerte statomotorische Entwicklung. Die Ausprägung dieser Veränderungen war in den meisten Fällen für die Eltern nicht so auffallend gewesen, daß sie einen Arzt konsultiert hätten. Drei von ihnen kamen erst im Alter von 10 Jahren oder mehr zur neurologischen Untersuchung, bei der dann bereits eine proximale und distale Muskelschwäche und -verschmächtigung festgestellt werden konnte. Drei dieser Kinder entwickelten später eine Schwäche der Gesichtsmuskulatur im Sinne einer Facies myopathica. Über den Reflexstatus in der Säuglingszeit war nichts zu erfahren. Während der Untersuchung zeigten alle Kinder erhaltene, teils abgeschwächte, teils normale Reflexe. Die CK lag in allen untersuchten Fällen im Normbereich.

Das EMG zeigte einheitlich bei allen Kindern ein myopathisches Muster mit polyphasischen Aktionspotentialen und Verkürzung der Amplitude.

Die Muskelbiopsie erwies sich in diesen Fällen als die aufschlußreichste Methode, da man bereits in den histologischen Färbungen die Veränderungen teilweise sehen konnte. Alle Muskelbiopsien zeigten myopathische Veränderungen wie Kaliberschwankungen und Faserabrundungen. Stellenweise waren perimysiale Umbauvorgänge zu beobachten, jedoch war die Architektur der Muskelfaszikel noch erhalten. Außer diesen allgemeinen Zeichen fanden sich in jeder Muskelbiopsie besondere, in den

histologischen oder histochemischen Färbungen sichtbare Strukturveränderungen.

In dem Fall von minicore disease sah man histologisch neben zahlreichen sog. "whorled fibres" multiple zentrale Faserdegenerationen, die in der NADPH-Reaktion eine Verminderung oder Abwesenheit der mitochondrialen Enzymaktivität erkennen ließen. In diesem Fall waren hauptsächlich die Typ-I-Fasern von den Veränderungen befallen. Elektronenmikroskopisch [X] zeigte sich in den beschriebenen, scharf von den übrigen Muskelfasern abgesetzten Arealen neben einer Verminderung der Mitochondrien eine weitgehende Desintegration der Myofibrillen.

Histochemisch sah man, daß die Typ-I-Fasern im oberen Normbereich, die Typ-II-Fasern im atrophischen Bereich lagen.

Die Muskelbiopsie des Falles mit nemaline myopathy zeigte keinen perimysialen Umbau. In der Trichromfärbung sah man zentrale oder auch randständige, fischzugartig angeordnete rot gefärbte Stäbchen, die zwischen den Myofibrillen gelagert waren. In der ATP-ase-Reaktion waren sie als Aussparungen zu erkennen. Beide Fasertypen, bevorzugt jedoch die Typ-I-Faser, enthielten sog. "rods". Elektronenmikroskopisch zeigten sich die rods als elektronendichte Strukturen, welche aberrierendem Z-Streifen-Material entsprechen. Histometrisch lag die Typ-I-Faser im hypertrophischen Bereich, wohingegen die Typ-II-Faser im Normbereich war.

Die beiden Kinder mit der zentronukleären Myopathie zeigten histologisch einander ähnliche Bilder. In beiden Biopsien fand man eine erhebliche Anzahl von zentralständigen Kernen mit aufgetriebenen Nukleolen, die von fibrillenfreien Sarkoplasmahöfen umgeben waren. Angrenzend konnten gelegentlich core-ähn-

---

[X] Die elektronenmikroskopischen Befunde verdanken wir Herrn Prof. Dr. G. Hübner, Pathologisches Institut der Universität München.

liche Desintegrationen der Fibrillenstruktur nachgewiesen werden. Die zentralen Zonen zeigten eine Verminderung der ATP-ase-Aktivität; die oxidativen Enzyme hingegen waren in diesen Bereichen vermehrt.

Elektronenmikroskopisch enthielten die perizentronukleären Höfe Aggregationen von Mitochondrien. Die Typ-I-Faser zeigte einen kleineren Mittelwert als die Typ-II-Faser und war auch von der Degeneration mehr befallen als die Typ-II-Faser.

Ähnliche Befunde konnten bei der Myopathie mit Typ-I-Faser-Atrophie erhoben werden. In einigen Fasern erkannte man histologisch zentrale Aussparungen, die in der ATP-ase-Reaktion eine Enzymaktivitätsminderung erkennen ließen. Ebenso war eine deutliche Typ-I-Atrophie und eine Hypertrophie der Typ-II-Fasern zu sehen. Alle Fälle hatten eine deutliche Typ-I-Prädominanz, wie sie generell für die congenitalen Myopathien beschrieben wird.

Beispiele

1. nemaline myopathy

Es handelt sich um einen Jungen, W.M., bei der Untersuchung 14 Jahre alt, der eine verzögerte statomotorische Entwicklung gezeigt und als hypotones Kind imponiert hatte. Mit drei Jahren stellte sich zusätzlich eine Gangstörung ein, so daß der Verdacht auf eine progressive Muskeldystrophie ausgesprochen wurde. Als der Bub mit 14 Jahren erneut untersucht wurde, fand sich eine links stärker als rechts ausgeprägte Fußheberschwäche, eine gewisse Verschmächtigung der Schultergürtelmuskulatur und eine Facies myopathica. Der Verdacht auf eine Muskeldystrophie wurde durch eine Muskelbiopsie aus dem linken M. biceps brachii entkräftet. Histologisch sah man eine regelrechte Architektonik der Muskelfaszikel. Die Muskelfasern waren abgerundet und zeigten vermehrt Kaliberschwankungen. In

der Trichromfärbung fanden sich zahlreiche rote stäbchenförmige Gebilde, die zentral oder randständig fischzugartig angeordnet waren. Einzelne Fasern zeigten stärkere Degenerationserscheinungen. In der ATP-ase-Reaktion konnte eine gute Differenzierung der beiden Fasertypen erzielt werden. Die sog. rods waren überwiegend in Typ-I-Fasern lokalisiert, wobei sich zusätzlich eine Typ-I-Prädominanz ergab. (siehe Abb. 7 und 8, S. 56) Elektronenmikroskopisch konnte die Diagnose bestätigt werden.

| Die Meßwerte: | Typ I | Typ II |
|---|---|---|
| mittl. Fläche | 3873 $\mu^2$ | 9301 $\mu^2$ |
| VK | 30 % | 31 % |

Das Histogramm zeigte das typische Bild einer myopathischen Veränderung mit einem Auseinanderweichen der Kurven beider Fasertypen. (siehe Abb. 9, S. 57)

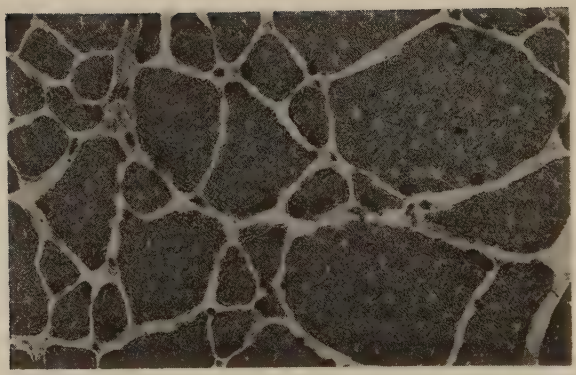

Abb. 7)
HE-Färbung, Vergrößerung 400 x

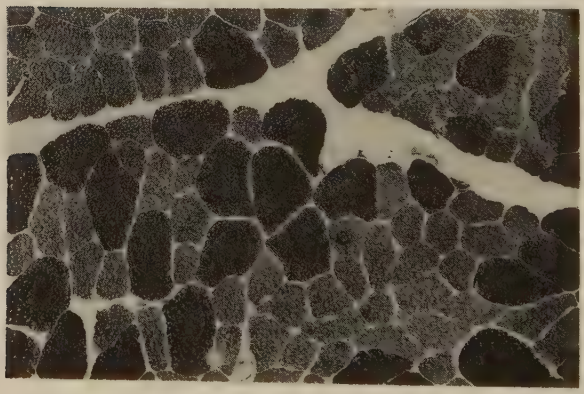

Abb. 8)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4, Vergrößerung 100 x

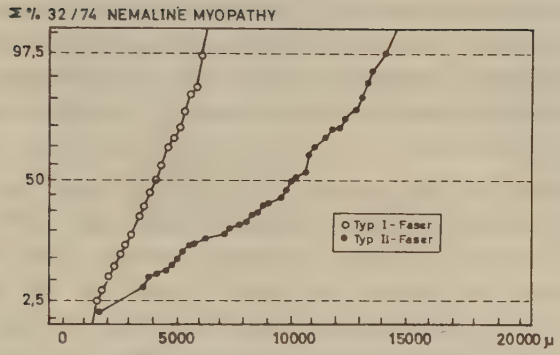


Abb. 9)
Histogramm

2. zentronukleäre Myopathie

Z.G., weiblich, geb. am 2.5.1960
Es handelt sich um ein Mädchen, dessen Schwester und Mutter ebenfalls befallen sind. Das Mädchen war bei der Biopsie 14 Jahre alt, es zeigte eine proximal und distal gleichermaßen verschmächtigte Muskulatur, trophische Störungen an Händen und Füßen, eine links betonte Fußheberschwäche und eine Hohlfußbildung. Weiterhin bestand eine Facies myopathica und eine leichte externe Ophtalmoplegie.

Ober die Säuglingszeit und die Kindheit konnte die Mutter genaue Auskunft geben. Angeblich kam G. "ohne Stimme" zur Welt und konnte erst mit einigen Monaten sich leise äußern. Sie war sehr ruhig und bewegte sich nicht viel. Mit 1 Jahr fing sie zu laufen an, doch fiel sie, wegen allgemeiner Schwäche, oft hin und konnte sich nicht allein vom Boden erheben. Sie spielte meistens im Sitzen oder im Liegen. Erst mit 4 Jahren konnte sie Treppensteigen. Mit 6 Jahren bekam sie wegen Kurzsichtigkeit eine Brille. In der Schule fiel sie im Sportunterricht durch Schwäche und Ungeschicklichkeit auf. Sie konnte selbst mit 10 Jahren nicht ohne Hilfe vom Boden aufstehen. Bei der Untersuchung ergab das EMG ein deutliches Myopathiemuster. Zusätzlich wurde spärlich pathologische Spontanaktivität registriert, was in dieser Gruppe von Erkrankungen an sich ungewöhnlich ist.

Die Muskelbiopsie aus dem linken M. biceps brachii zeigte eine große Anzahl von zentralständigen Kernen mit umgebenden fibrillenfreien Sarkoplasmaräumen, die hauptsächlich die kleineren Fasern befielen. (siehe Abb. 10, S. 60) In der ATP-ase-Reaktion ließen sich die kleineren Fasern dem Typ I zuordnen. Zusätzlich zeigte sich eine Typ-I-Prädominanz. (Abb. 11) Die Ausprägung schien bei der Tochter wesentlich geringer zu sein als bei der Mutter.

| Die Meßwerte: | Typ I | Typ II |
|---|---|---|
| mittl. Fläche | 2825 $\mu^2$ | 3572 $\mu^2$ |
| VK | 39 % | 19 % |

Die Werte liegen für das Alter im unteren Normbereich. Das Histogramm zeigt eine deutliche Doppelgipfligkeit für die Typ-I-Faser, was auf eine prozentuale Atrophie dieses Typs hinweist. Insgesamt zeigt das Histogramm jedoch die typischen myopathischen Merkmale, wenn auch in geringer Ausprägung.

(s. Abb. 12)

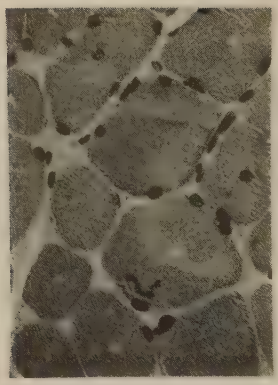

Abb. 10)
HE-Färbung
Vergrößerung 400 x

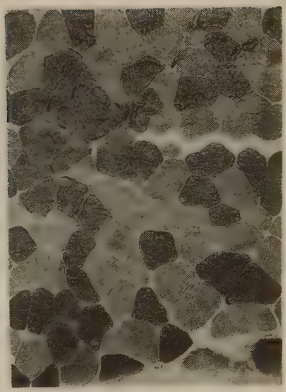

Abb. 11)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4;
Vergrößerung 100 x

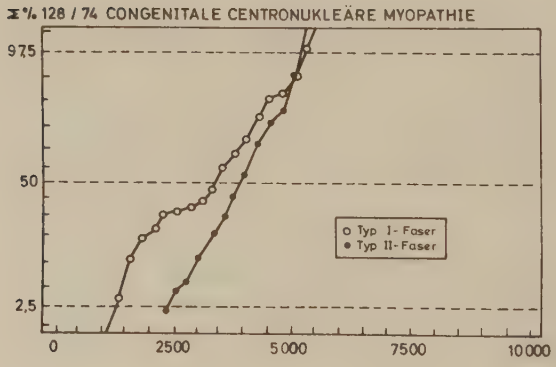


Abb. 12)
Histogramm

| Name | Mittelwert d. Fläche | | VK | | Alter bei | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | I | II | Biopsie | |
| F. D. ♀<br>72/76<br>27. 3. 72 | 2031 $\mu^2$ | 610 $\mu^2$ | 60 % | 97 % | 4 Jahre | minicore disease<br>mit whorled fibres |
| Z. J. ♂<br>106/74<br>1. 3. 66 | 1878 $\mu^2$ | 2847 $\mu^2$ | 80 % | 71 % | 8 Jahre | centronukleäre Myopathie |
| Z. G. ♀<br>128/74<br>2. 5. 60 | 2825 $\mu^2$ | 3572 $\mu^2$ | 39 % | 19 % | 14 Jahre | centronukleäre Myopathie,<br>milde Form |
| W. M. ♂<br>32/74<br>12. 5. 60 | 3873 $\mu^2$ | 9301 $\mu^2$ | 30 % | 31 % | 14 Jahre | nemaline myopathy |
| M. B. ♀<br>155/77<br>16. 7. 62 | 1574 $\mu^2$ | 5327 $\mu^2$ | 66 % | 16 % | 15 Jahre | Myopathie mit Typ-I-Faser-<br>Atrophie |

c) Stoffwechselmyopathien

Das Krankengut bestand aus 5 Fällen, die sich aufgliedern ließen in:

3 mitochondriale Myopathien
1 Kocher-Débré-Sémélaigne-Syndrom
1 Glykogenose vom Typ Pompe (myopathischer Typ).

Alle Kinder waren durch eine Hypotonie, Muskelschwäche und verzögerte statomotorische Entwicklung im ersten Lebensjahr aufgefallen. Das Kind mit dem Morbus Pompe kam bereits mit 10 Monaten zur genauen Klärung und Untersuchung, wohingegen die anderen Kinder erst im Alter von 14 - 15 Jahren wegen bestehender Muskelschwäche, Lauf- und Gehschwierigkeiten und schneller Muskelermüdung zur Biopsie kamen.

Da diese Krankheitsbilder außer den Stoffwechselabnormitäten keine sonstigen Gemeinsamkeiten haben, ist hier von jedem vertretenen Krankheitsbild ein Fall als Beispiel herausgegriffen und aufgeführt.

1. mitochondriale Myopathie

Es handelt sich um einen Jungen, P.C., geb. am 2.12.1969, der bei der Biopsie 7 Jahre alt war. Die Eltern berichteten, daß seine motorische Entwicklung schon immer verzögert gewesen sei (Sitzen mit 6 Monaten, Laufen mit 22 Monaten). Er war ein schwächliches und hypotones Kleinkind. Bei der Untersuchung fand sich ein 7-jähriger Bub mit kleinkindhaftem Verhalten, breitbeinigem Gang und Hohlkreuz. Beim Aufstehen vom Boden zeigte er das Gowers'sche Phänomen. Seine Muskulatur war schwächlich. Wohl unabhängig davon bestanden Hinweise auf eine leichte geistige Retardierung. Die CK und die Transaminasen waren leicht erhöht. Im EMG sah man ein myopathisches Muster mit Polyphasie und niedrigen Amplituden.

Die Muskelbiopsie aus dem linken M. tibialis anterior zeigte lichtmikroskopisch keine Strukturbesonderheiten außer einer leichten Abrundungstendenz der Fasern und vermehrten Kaliberschwankungen mit leichter Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Ab und zu konnte man aktivierte Zellkerne, sowie insbesondere kleine fibrillenfreie Spatien erkennen. (s. Abb. 13) In der NADH-Reduktase-Reaktion fand sich eine teils erhebliche Zusammenballung oxidativer Enzymaktivitäten, korrespondierend mit den Stellen, an denen histologisch fibrillenfreie Räume erkennbar waren. (s. Abb. 15) Elektronenmikroskopisch erschien die Mehrzahl der Mitochondrien erheblich vergrößert, wobei die Cristae eigentümlich lamellär geschichtet waren. Manche Mitochondrien zeigten zusätzlich parakristalline Einlagerungen. Diese Befunde sprachen für eine megakoniale Form der mitochondrialen Myopathie.

Die Histometrie ergab eine Typ-I-Atrophie und eine Typ-I-Prädominanz. (s. Abb. 14)

| Meßwerte: | Typ-I | Typ II |
|---|---|---|
| mittl. Fläche | 1355 $\mu^2$ | 1696 $\mu^2$ |
| VK | 41 % | 51 % |

Die Fasergröße lag im unteren Normbereich.

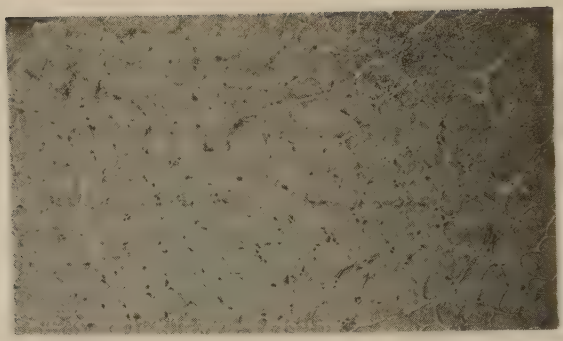

Abb. 13)
HE-Färbung, Vergrößerung 100 x

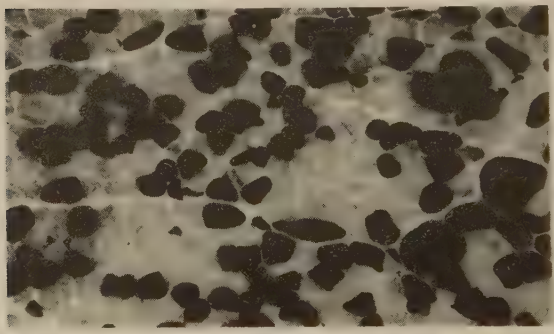

Abb. 14)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4; Vergrößerung 100 x

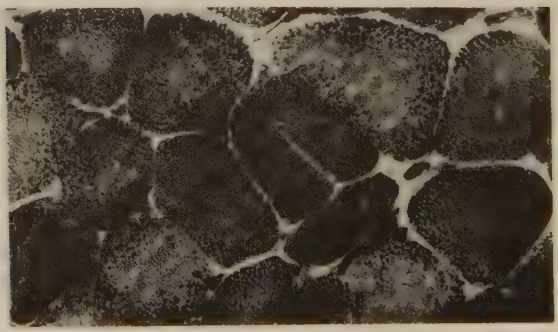

Abb. 15)
NADH-Reduktase-Reaktion, pH 9,4; Vergrößerung 400 x

## 2. Kocher-Dêbrê-Sêmêlaigne-Syndrom

Es handelt sich um ein bei der Biopsie 15-jähriges Mädchen, St.K., geb. am 26.10.1957, das seit dem 6. Lebensjahr eine Tablette Novothyral oder Thybon einnehmen mußte, da bei Weglassen der Medikation verstärkt Muskelkrämpfe auftraten. Bei der Untersuchung imponierte der athletische und etwas virile Körperbau der Patientin und die erhebliche Makroglossie. Bei der neurologischen Untersuchung sah man einen verzögerten Reflexablauf. Bei der Perkussion der Muskulatur konnten pseudomyotone Phänomene beobachtet werden.

Das EMG war deutlich myopathisch verändert mit polyphasischen Aktionspotentialen. Die CK war normal.

Die Auswertung der Muskelbiopsie aus dem linken M. tibialis anterior ergab erhöhte Kaliberschwankungen mit ausgeprägter Hypertrophie speziell der Typ-II-Fasern. Die Fasern zeigten ein dichtes Fibrillenmuster, sowie hie und da Vermehrung, vor allem aber vergrößerte subsarkolemmale Kerne. (s. Abb. 16)

Es handelte sich also um eine echte Muskelhypertrophie mit allenfalls leichter unspezifischer myopathischer Parenchymalteration, die aufgrund der Klinik gut mit der Diagnose des Kocher-Dêbrê-Sêmêlaigne-Syndroms zu vereinbaren war.

Besonders die Messung bestätigte die starke Hypertrophie der Fasern.

| | Typ-I | Typ I |
|---|---|---|
| Mittl. Fläche | 4212 $\mu^2$ | 5934 $\mu^2$ |
| VK | 31 % | 26 % |

Man kann von einer bevorzugten Typ-II-Faser-Hypertrophie sprechen. (s. Abb. 17)

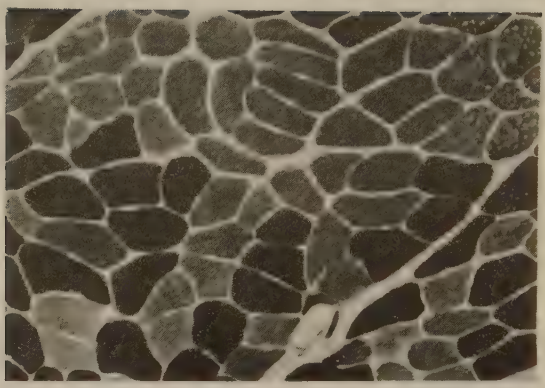

Abb. 16)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4; Vergrößerung 100 x

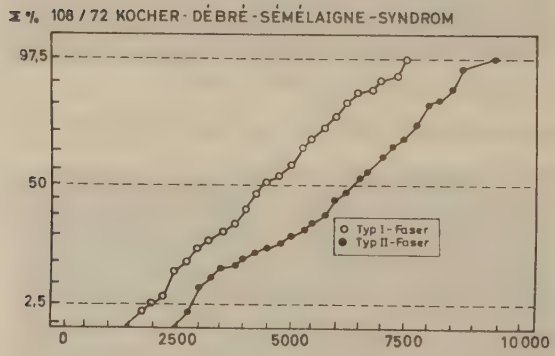


Abb. 17)
Histogramm

3. Glykogenose vom Typ II (Pompe)

H.J. M., männl., geb. am 10.5.1974
Die Geburt des Kindes erfolgte normal. Die Familienanamnese war leer. Das Kind war von Geburt an schlaff, es hüstelte ständig und zeigte von Anfang an eine verzögerte motorische Entwicklung.

Bei einer Untersuchung mit 10 Monaten wegen eines Infektes zeigte er eine allgemeine Muskelhypotonie. Die Sehnenreflexe waren gut auslösbar. Die CK, SGOT und SGPT waren erhöht.

Hinweise für eine Mitbeteiligung anderer Organe, insbesondere der Leber, des Herzens oder des Zentralnervensystems ergaben sich nicht. Die krankengymnastische Behandlung erbrachte eine Besserung des Zustandes. Die Muskelbiopsie, entnommen aus dem rechten und linken M. gastrocnemius ergab histologisch eine leichte Myopathie mit Vermehrung des perimysialen Bindegewebes, etwas betonten Kaliberschwankungen und Abrundung der Fasern. (s. Abb. 18) Die Architektonik der Muskulatur war ungestört. Disseminiert fanden sich zahlreiche vacuoläre Faserdegenerationen. Histochemisch war das Schachbrettmuster der Fasertypen gut erhalten. (s. Abb. 19) Die Vacuolen fanden sich überwiegend in Typ-I-Fasern und zeichneten sich durch einen hohen Gehalt an PAS-positiven Materialien aus. Somit ergab sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Speichermyopathie, am ehesten im Sinne einer Glykogenose. Elektronenmikroskopisch zeigte sich ein hoher Gehalt an Glykogen, welches teils disseminiert, teils in von Einheitsmembranen umgebenen Vacuolen angeordnet war. Ergänzend wurden außerdem Enzymanalysen der Enzyme a-1,4-Glucosidase, Phosphorylase und Amylo-1,6-Glucosidase gemacht. Dabei zeigte sich, daß die a-1,4-Glucosidase keine Aktivität zeigte, wohingegen die anderen beiden Enzyme mit den Werten im Normbereich lagen. Der biochemische Glyco-

gengehalt des Muskels betrug 4,56 %. [x]

Wie die Katamnese des Falles zeigte, handelte es sich hier nicht um einen maligne verlaufenden Fall von M. Pompe, sondern um eine benigne Variante, deren Ätiologie nicht geklärt ist. Die Muskelhypotonie verbesserte sich und das Kind lernte sogar das Laufen. Das Herz war auch im weiteren Verlauf nicht befallen.

| Meßwerte: | Typ-I | Typ II |
|---|---|---|
| mittl. Fläche | 388 $\mu^2$ | 341 $\mu^2$ |
| VK | 34 % | 30 % |

Die Typ-II-Fasern waren kleiner als die Typ-I-Fasern, doch ist die Differenz nicht größer als 12 %. Das Histogramm ist nicht typisch für eine Myopathie, sondern entspricht eher dem einer leichten gleichmäßigen Atrophie (s. Abb. 20, S. 70).

---

[x] Die biochemischen Untersuchungen verdanken wir Prof. Dr. Schaub, Kinderklinik der Universität München.

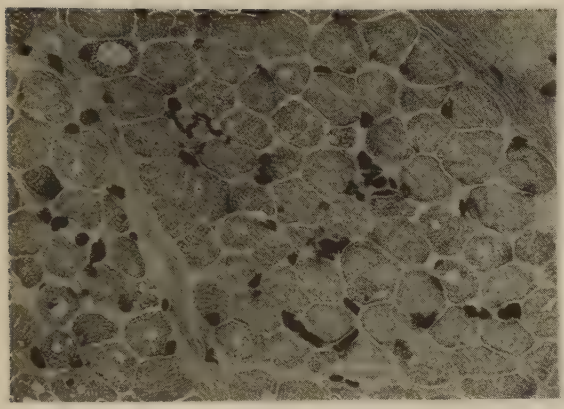

Abb. 18)
HE-Färbung, Vergrößerung 400 x

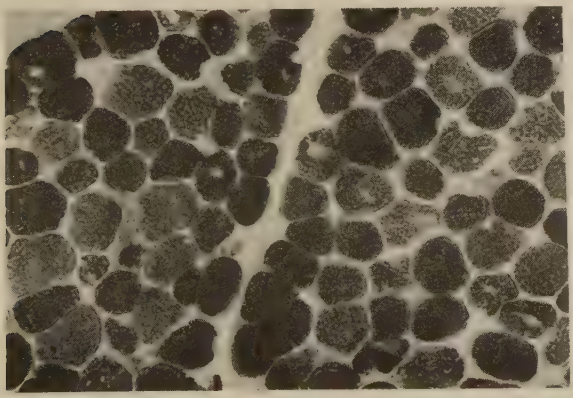

Abb. 19)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4; Vergrößerung 400 x

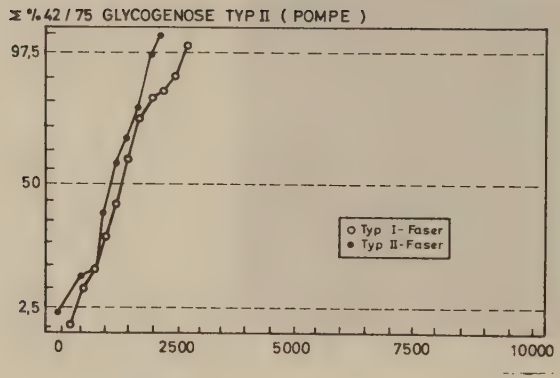


Abb. 20)
Histogramm

| Name | Mittelwert d. Fläche | | VK | | Alter bei | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | I | II | Biopsie | |
| P. C. ♂<br>93/76<br>2. 12. 69 | 1355 $\mu^2$ | 1636 $\mu^2$ | 41 % | 51 % | 7 Jahre | mitochondriale<br>(Megakoniale)<br>Myopathie |
| P. M. ♂<br>171/76<br>7. 12. 72 | 1428 $\mu^2$ | 1869 $\mu^2$ | 36 % | 41 % | 4 Jahre | mitochondriale<br>(megakoniale)<br>Myopathie |
| G. R. ♂<br>154/77<br>2. 3. 68 | 1265 $\mu^2$ | 2242 $\mu^2$ | 45 % | 32 % | 9 Jahre | mitochondriale<br>Myopathie |
| St. K. ♀<br>108/72<br>26. 10. 57 | 4212 $\mu^2$ | 5934 $\mu^2$ | 31 % | 26 % | 15 Jahre | Kocher-Débré-<br>Sémélaigne-Syndrom |
| M. HJ. ♂<br>42/75<br>10. 5. 74 | 388 $\mu^2$ | 341 $\mu^2$ | 34 % | 30 % | 10 Monate | Glycogenose vom Typ II<br>(M. Pompe) |

d) Noch nicht einzuordnende Krankheitsbilder

Congenital fibre type disproportion

Es handelt sich bei unserem Krankengut um zwei Fälle.

Die beiden Kinder waren Geschwister, die im Abstand von 3 Jahren zur Welt kamen und die beide die typischen klinischen Zeichen der congenital fibre type disproportion zeigten.

Beide hatten bei der Geburt eine Muskelhypotonie, eine beidseitige Hüftgelenksdysplasie bzw. Hüftgelenksluxation und beidseitige Klumpfüße. Die Reflexe waren bei beiden Kindern aufgehoben. Die CK lag im Normbereich. Im EMG fand sich bei beiden ein normales Interferenzmuster sowie ein Fehlen von pathologischer Spontanaktivität.

Die Muskelbiopsie zeigte zwei Gruppen von Faserpopulationen, wovon die eine Gruppe deutlich im unteren Normbereich lag, die andere Gruppe eher hypertrophisch war. Der Muskel zeigte ansonsten einen regelrechten Aufbau und keine Strukturbesonderheiten.

In der ATP-ase-Reaktion erkannte man, daß die kleinen Fasern dem Typ-I zugehörten, wohingegen die großen Fasern alle dem Typ II zuzuordnen waren. (s. Abb. 21 und 22)

Der Verlauf der Krankheit ist nur bei dem älteren Kind zu überblicken, da das andere Mädchen erst ein Jahr alt ist. Das 1974 geborene Kind entwickelte zusätzlich noch eine Skoliose. Insgesamt verschlechterte sich der Zustand jedoch nicht. Prophylaktisch und unterstützend wurde auch Krankengymnastik verordnet. Zur Familienanamnese ist nachzutragen, daß zwei Verwandte mütterlicherseits einen Klumpfuß aufgewiesen haben sollen.

Das Bild der congenital fibre type disproportion ist aufgrund der bisher vorliegenden Untersuchungen noch nicht als einheitliches Krankheitsbild aufzufassen.

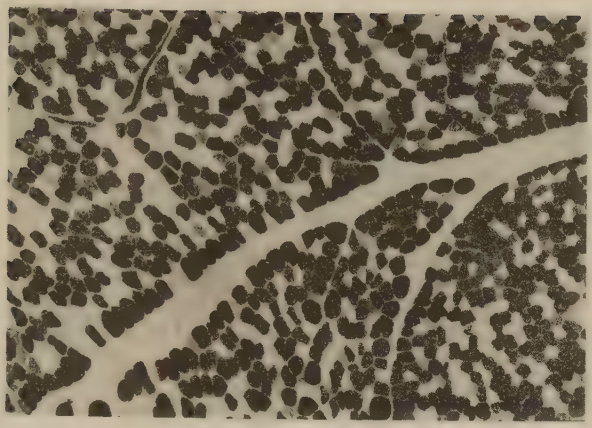

Abb. 21)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4; Vergrößerung 100 x

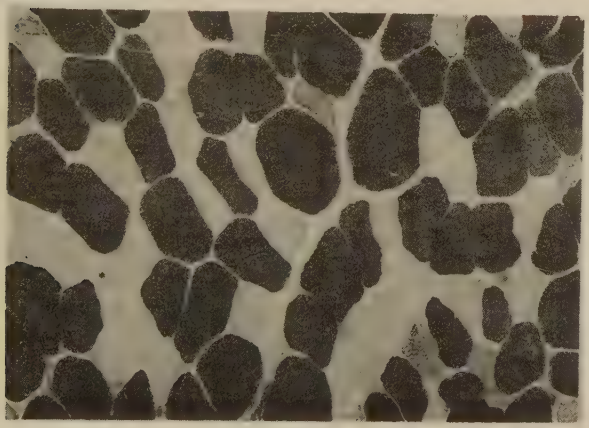

Abb. 22)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4; Vergrößerung 400 x

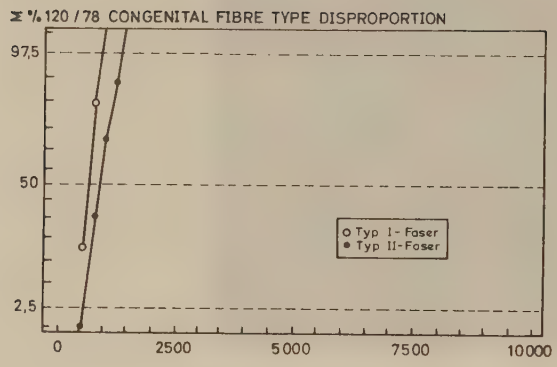


Abb. 23)
Histogramm

| Name | Mittewert d. Fläche | | VK | | Alter bei | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | I | II | Diagnose | |
| E.K. ♀<br>106/78<br>4.7.74 | 749 $\mu^2$ | 1340 $\mu^2$ | 24 % | 34 % | 4 Jahre | congenital fibre type disproportion |
| E.E. ♀<br>120/78<br>17.4.77 | 351 $\mu^2$ | 641 $\mu^2$ | 30 % | 31 % | 11/4 Jahre | congenital fibre type disproportion |

Zusammenfassung

Die oben beschriebene Gruppe unterteilt sich, wie beschrieben, in vier Untergruppen.

a) progressive Muskeldystrophien
b) congenitale Myopathien mit strukturellen Besonderheiten
c) Speichermyopathien
d) noch nicht einzuordnende Krankheitsbilder.

Trotz unterschiedlicher Ätiologie haben sie doch einige Gemeinsamkeiten.

In allen vier Gruppen sieht man einen myopathischen Kurvenverlauf, d.h. es sind in allen Größenbereichen gleichmäßig Fasern vertreten. Die Steigung der Kurven ist geringer als bei den neurogenen Atrophien.

Die progressiven Muskeldystrophien fallen dadurch auf, daß die Summenflächenmittelwerte nahe beieinander liegende Werte zeigen. Die progressive Muskeldystrophie vom Typ Duchenne zeigt eine leicht atrophische Typ-I-Faser und eine normal große Typ-II-Faser, wohingegen die congenitalen Muskeldystrophien vom Typ Batten-Turner eine Hypertrophie der Typ-I -Faser zeigen.

Bei den congenitalen Myopathien, die vom klinischen Bild her sehr ähnlich verlaufen, führt größenmäßig die Typ-II-Faser. Sie liegt, bis auf einen Fall, wo das Verhältnis umgekehrt ist, im meßtechnisch hypertrophischen Bereich, wohingegen die Typ-I-Faser im Normbereich liegt. Die Ausnahme des einen Falles läßt sich möglicherweise dadurch erklären, daß das Kind durch Kontrakturen gehbehindert ist und unbeweglicher als die anderen Kinder; es kommt zusätzlich zu einer Inaktivitätskomponente, die sich in der Typ-II-Atrophie ausdrückt.

Die Kurven dieser Fälle sind, bis auf eine Ausnahme, einheitlich. Sie zeigen eine größere Steigung als die Dystrophien,

was vor allem für die Typ-I-Kurven zutrifft.

Die nemaline myopathy fällt mit ihrem Bild aus der Reihe, da sie eine eindeutige Typ-II-Hypertrophie, fast im Sinne einer "fibre type disproportion" aufweist.

Ein anderer Fall von centronukleärer Myopathie weist eine Doppelgipfligkeit des Typ-I-Kurvenverlaufes auf, was in diesem Fall an eine neurogene Beteiligung denken läßt.

Die dritte Gruppe der Speichermyopathien, die in sich selbst keine einheitliche Gruppe ist, ähnelt nur teilweise den congenitalen Myopathien. Die Glycogenose vom Typ Pompe und die mitochondrialen Myopathien zeigen eine atrophische Typ-I-Faser und eine Typ-II-Faser, die im Normbereich liegt. Das Kocher-Débré-Sémélaigne-Syndrom hingegen zeigt eine eindeutige Hypertrophie beider Fasertypen, verstärkt jedoch der Typ-II-Faser.

Die Steigungen der Kurven sind eher steil und erinnern in ihrem Verlauf an benigne und uncharakteristische Fälle von neurogener Atrophie.

Die vierte Gruppe, die hier nur aus zwei Fällen von congenital fibre type disproportion besteht, ist, wie der Name schon sagt, durch zwei verschieden große Faserpopulationen charakterisiert. In den beschriebenen Fällen, ebenso wie in unseren Fällen, ist die Typ-I-Faser immer die kleinere Faser. Sie ist atrophisch, wohingegen die Typ-II-Faser im Normbereich liegt oder sogar etwas hypertrophiert ist. Die Kurvenverläufe zeichnen sich durch ein Auseinanderweichen und durch verschiedene Steigungen aus. (s. Abb. 23)

Inwieweit das Krankheitsbild zu dem myopathischen Formenkreis gehört, ist ungeklärt. In der Literatur wird es dzt. so eingeordnet.

Zusammenfassend unterscheidet sich die Gruppe der Myopathien von den neurogenen Atrophien durch eine geringere Steigung der

Kurven beider Fasertypen und das Fehlen auffälliger atrophischer Bereiche.

Die typischen myopathischen Merkmale sind bereits histologisch gut zu erkennen. Die Myometrie bringt nur noch eine größere Differenzierung.

B) Hypotonien ohne muskuläre Schwäche

Unser Krankengut bestand aus 17 Kindern, die im Alter von 4 Monaten bis zu 3 Jahren wegen eines auffallend schlaffen Muskeltonus biopsiert wurden. Sie zeigten alle neben der Hypotonie einen statomotorischen Entwicklungsrückstand. Sichere Hinweise auf eine cerebrale Schädigung waren zum Zeitpunkt der Biopsie nicht vorhanden. Die Muskeleigenreflexe waren bei allen Kindern gut auslösbar, bei den meisten lebhafter als normal. Das EMG, die Laborwerte und die Muskelbiopsie verhielten sich in allen Fällen normal oder zeigten nur geringgradige Abweichungen von der Norm. Das einzig auffällige Zeichen an den Kindern war also die Muskelhypotonie, verbunden mit einer statomotorischen Entwicklungsverzögerung.

In dieser Gruppe von Patienten war es für die Einordnung der Krankheitsbilder von entscheidender Bedeutung, sich über den weiteren Verlauf zu unterrichten. Zu diesem Zwecke wurden nicht nur die Krankengeschichten sorgfältig ausgewertet, sondern auch durch Fragebögen an Eltern und Hausärzte versucht, die Entwicklung bis zum Jahre 1977 zu erfahren.

Für die Mehrzahl der Patienten konnten hierdurch verläßliche Angaben erhalten werden, welche eine definitive Einordnung erlaubten. Bei einem kleinen Teil mußten die Angaben unvollständig bleiben.

Aufgrund der Befunde und der Katamnese teilten sich die 17

Fälle in 6 klinische Gruppen auf:

$B_1$: 2 Kinder, deren Muskelhypotonie sich in der Folgezeit völlig zurückbildete.

$B_2$: 2 Kinder, deren Muskelhypotonie im Rahmen einer übergeordneten Grundkrankheit zu sehen war und jedenfalls in einem Falle unter einschlägiger Therapie verschwand.

$B_3$: 2 Kinder, welche später die typischen Zeichen eines Prader-Willi-Labhardt-Syndroms entwickelten.

$B_4$: 2 Kinder, deren Muskelhypotonie auf einem Mißbildungssyndrom, kombiniert mit einer zentralen Schädigung, beruhte.

$B_5$: 6 Kinder, bei denen aufgrund des weiteren Verlaufes eine cerebrale, meist perinatal bedingte Schädigung als Ursache des Hypotoniesyndroms im Säuglingsalter zu sichern war.

$B_6$: 3 Kinder, die aufgrund ihrer Anamnese nicht sicher einzuordnen waren, wohl aber doch eine cerebrale Schädigung zu einem nicht sicher eruierbaren Zeitpunkt erlitten hatten.

Ad $B_1$)

Die beiden Kinder (K.G., K.T.), bei denen eine Ursache für eine Hypotonie nicht eruiert werden konnte, waren nach Angaben der Eltern später weitgehend normal und gesund. Ein Kind zeigte lediglich weiterhin eine leichte Verschmächtigung der Muskulatur, das andere hatte eine leichte Fußdeformität, die aber mit der Hypotonie in keinem Zusammenhang stand. Es könnte sich hierbei um Fälle handeln, welche der umstrittenen benignen Hypotonie nach Walton zuzuordnen sind.

Ad $B_2$)

Bei diesen beiden Kindern konnte eine übergeordnete Grundkrankheit nachgewiesen werden.
Bei einem Kind war bereits im ersten Lebensjahr eine Zöliakie diagnostiziert worden, die durch Diät erfolgreich behandelt werden konnte. Die Hypotonie besserte sich im Laufe der Be-

handlung, unterstützt durch Krankengymnastik.
Das andere Kind hatte eine juvenile Polyposis coli. Die Hypotonie die bei diesem Krankheitsbild ein fakultatives Symptom ist, besserte sich im 4. Lebensjahr.

Ad $B_3$)

Die zwei Kinder mit einem Prader-Willi-Syndrom zeigten zum Zeitpunkt der katamnestischen Untersuchung ebenfalls eine geringe Besserung der Hypotonie. Daneben fand sich aber eine Adipositas und eine Oligophrenie.

Ad $B_4$)

Diese beiden Kinder zeigten außer einer Schädigung des Zentralnervensystems multiple Mißbildungen. Das eine, ein Mädchen, hatte bereits bei Geburt eine Ureterfehleinmündung und eine Gesichtsdysplasie, so daß man an ein Mißbildungssyndrom denken mußte. Später, mit drei Jahren, zeigte es einen hochgradigen sowohl motorischen als auch mentalen Entwicklungsrückstand. Die Hypotonie blieb bestehen.
Das andere Kind hatte ein Pierre-Robin-Syndrom (Gesichtsdysplasie mit Mikrognathie, Glossoptose und Gaumenspalte). Es war bei der Geburt 4600 gr schwer gewesen. Diese hohe Gewicht ist ein Risikofaktor für eine Cerebralparese. Bei der katamnestischen Untersuchung zeigte sich, daß das Kind vollkommen bewegungslos war, keine Kopfkontrolle hatte und seit dem 4. Lebensjahr im Heim lag.

Ad $B_5$)

Diese 6 Kinder hatten alle, bis auf eines, eine Anamnese, die eine sichere perinatale Hirnschädigung annehmen ließ. Ein Kind ließ eher eine praenatale Läsion vermuten, da die Geburtsanamnese ohne Hinweis auf einen Zwischenfall war. Die 6 Kinder entwickelten verschiedene Formen der Cerebralparese.

1. Spastische Form

Zwei Kinder mit perinataler und das Kind mit der vermutlich praenatalen Läsion entwickelten im Alter von ungefähr 12 Monaten eine spastische Parese. Ein Kind starb im Alter von 4 Jahren an chronischer Bronchitis. Es war bis zu diesem Zeitpunkt vollkommen bewegungslos gewesen. Das zweite Kind konnte zum Zeitpunkt der Nachfrage (3 Jahre) gehen und laufen, wenn auch unbeholfen. Es hatte seit Monaten keine Fortschritte mehr gemacht. Bei dem dritten Kind war über den Verlauf nichts bekannt.

2. Athetotische Form

Ein Kind aus der Reihe der Cerebralparesen entwickelte mit 10 Monaten eine dystone Athetose mit persistierender Hypotonie.

3. Ataktische Form

Bei einem weiteren Kind erkannte man im Verlauf der Krankheit ein vorwiegend cerebelläres Defizit. Es entwickelte eine Ataxie mit persistierender Hypotonie. Zusätzlich entwickelte es cerebrale Anfälle.

4. Mischform

Ein Kind, das bei Geburt eine Hyperbilirubinämie mit Kernikterus erlitten hatte, entwickelte im Krankheitsverlauf eine Mischform der Cerebralparese. Die oberen Extremitäten waren hypoton, die unteren spastisch. Die Schädigung war so schwer, daß das Kind mit 7 Jahren noch nicht sitzen und stehen konnte.

Ad $B_6$)

Bei weiteren 3 Kindern bestand aufgrund des Verlaufes zwar kein Zweifel an einer zentralnervösen Schädigung, deren genaue diagnostische Einordnung jedoch bisher nicht gelang. Neben der

schweren Hypotonie bestand jeweils eine deutliche geistige Retardierung. Ein Kind entwickelte BNS-Krämpfe.
Bei einem weiteren tauchte der Verdacht auf eine Speicherkrankheit mit Befall des ZNS auf (z.B. Mucolipidose), ohne daß dies bislang untermauert werden konnte.
Alle hier beschriebenen Kinder zeigten eine geistige Retardierung.

Die Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten entspricht nicht der nach histometrischen Kriterien sich ergebenden Gruppierung. Histometrisch teilen sich die 17 Fälle in drei Gruppen, die folgendermaßen charakterisiert sind:

$B_{11}$: Typ-I-Faser > Typ-II-Faser (2)

$B_{22}$: Typ-I-Faser = Typ-II-Faser (3)

$B_{33}$: Typ-I-Faser < Typ-II-Faser (12)

In allen drei Gruppen waren sowohl Kinder mit benigner Hypotonie als auch mit einer cerebralen Schädigung vertreten.

Ad $B_{11}$)
Brooke fand in dieser Gruppe überwiegend Kinder mit schwereren cerebralen Schäden und mentaler Retardierung. Sie zeigten oft eine inaktivitätsbedingte Atrophie der Muskulatur.
In unserem Untersuchungsgut gehörten dieser Gruppe zwei Kinder an. Das eine entwickelte im Verlauf ein Prader-Willi-Syndrom mit schwerer Adipositas und geistiger Retardierung. Bei dem zweiten bestand eine perinatale Schädigung auf dem Boden eines Ikterus neonatorum, sowie eine hypoxische Hirnschädigung infolge eines Herz-Kreislaufstillstandes in den ersten Lebenstagen. Zusätzlich erweckten eine Hepatosplenomegalie, die schwere Muskelhypotonie sowie eine progrediente Verschlechterung auch der centralnervösen Anfallserscheinungen den Verdacht auf eine Speicherkrankheit (z.B. Mucolipidose), ohne daß diese

zwischenzeitlich gesichert werden konnte.
Beide zeigten ähnliche Kurvenverläufe. Das zweite Kind zeigte, bedingt durch Immobilisierung, eine leichte Atrophie beider Fasertypen.
Bei dem ersten Kind lag eine Typ-I, bei dem zweiten eine Typ-II-Prädominan vor.

Beispiel:

W. Th., geb. am 17.5.72
Das Kind zeigte kurz nach der Geburt eine auffällige Muskelhypotonie, keinerlei Spontanmotorik bis zum 8. Monat und hatte einen mäßigen Hydrozephalus. Nach einem Jahr besserte sich die Hypotonie wesentlich, unterstützt durch Krankengymnastik. EEG, EMG und Muskelbiopsie zeigten normale Befunde (s. Abb. 24 + 25). Heute bietet das Kind die typischen Zeichen eines Prader-Willi-Syndroms mit Adipositas, geistiger Retardierung und einer leichten bis mäßiggradigen Hypotonie.

| Die Meßergebnisse: | Typ-I | Typ II |
|---|---|---|
| mittl. Fläche | 508 $\mu^2$ | 394 $\mu^2$ |
| VK | 43 % | 30 % |

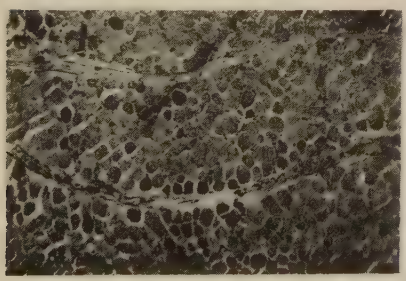

Abb. 24)
HE-Färbung, Vergrößerung 100 x

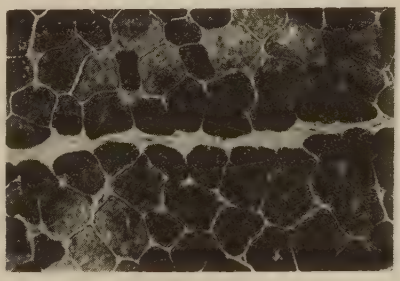

Abb. 25)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4, Vergrößerung 400 x

Ad $B_{22}$)

In dieser Gruppe fand Brooke im wesentlichen benigne Verlaufsformen des Hypotoniesyndroms.
Aus unserem Untersuchungsgut sind drei Kinder hier einzuordnen. Es handelt sich dabei um zwei Fälle von sicher zu diagnostizierender infantiler Cerebralparese. Ein Kind entwickelte später die typischen Zeichen eines Prader-Willi-Syndroms.

Bei den Kindern mit der Cerebralparese handelte es sich um ein Kind, das nach der Geburt eine Hyperbilirubinämie mit Kernikterus erlitten hatte und oben hypoton, unten spastisch war. Mit 7 Jahren konnte es noch nicht sitzen oder stehen.

Das andere Kind hatte eine perinatale Hirnschädigung erlitten. Die unteren Extremitäten waren anfänglich hypoton, später jedoch spastisch. Das Kind konnte zum Zeitpunkt der Nachfrage gehen, war aber unbeholfen.
Alle drei Kinder waren geistig retardiert.
Bei zwei Kindern fand sich eine Typ-II-, bei einem eine Typ-I-Prädominanz.
Auch in dieser Gruppe waren sowohl maligne als auch benignere Formen der Hypotonie vertreten.

Beispiel:

O. M., geb. am 17.7.70
Nach der Geburt kam es zu einer Hyperbilirubinämie ohne Blutgruppenunverträglichkeit; am 8. Lebenstag wurde das Blut ausgetauscht.
Im Säuglingsalter fiel er durch eine Hypotonie der Muskulatur auf, die nach einigen Monaten im Bereich der unteren Extremitäten in eine Spastik überging. Bei einer klinischen Untersuchung mit 16 Monaten konnte er noch nicht sitzen und stehen, fixierte aber und lächelte. Die Eigenreflexe waren nicht auslösbar, der Babinski war positiv. Die Laborwerte, das EMG und

die Muskelbiopsie waren unauffällig. Aufgrund der Geburtsanamnese konnte man mit ziemlicher Sicherheit auf eine Cerebralparese nach Hyperbilirubinämie schließen. Die katamnestischen Erhebungen bewiesen die Richtigkeit der Diagnose. Mit 3 1/2 Jahren konnte er immer noch nicht sitzen oder stehen, zeigte eine Hypotonie mit athetotischen Bewegungen der oberen Extremitäten und eine Spastik der unteren Extremitäten. Er hatte außerdem eine Harninkontinenz.
Mit 7 Jahren hatte sich das Bild nicht gebessert, aber auch nicht wesentlich verschlechtert. Die geistige Retardierung war offensichtlich. Es handelt sich hier also um eine Mischform der infantilen Cerebralparese.

| Die Meßwerte: | Typ I | Typ II |
|---|---|---|
| mittl. Fläche | 319 $\mu^2$ | 322 $\mu^2$ |
| VK | 30 % | 34 % |

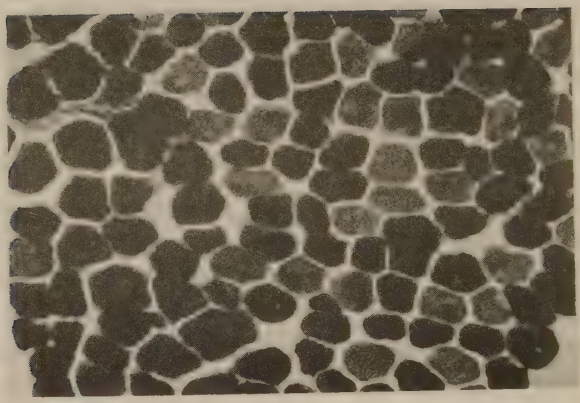

Abb. 26)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4, Vergrößerung 400 x

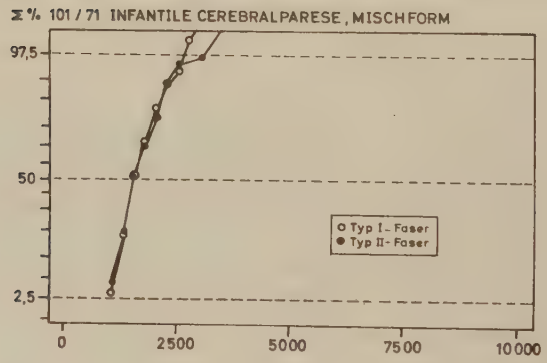


Abb. 27)
Histogramm

II < I

| Name | Mittelwert d. Fläche I | Mittelwert d. Fläche II | VK I | VK II | jetziger Zustand | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|
| W. Th.<br>17.5.72<br>84/73 ♂ | 508 $\mu^2$ | 394 $\mu^2$ | 43 % | 30 % | Hypotonie, gebessert<br>Adipositas<br>Geistig. Retardierung | Prader-Willi-Syndrom |
| K. R.<br>3.4.74<br>102/77 ♂ | 409 $\mu^2$ | 268 $\mu^2$ | 27 % | 34 % | Hypotonie<br>Hydrocephalus<br>geistig geschädigt | Speicherkrankheit mit Befall des ZNS |

I = II

| Name | Mittelwert d. Fläche I | Mittelwert d. Fläche II | VK I | VK II | jetziger Zustand | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|
| O. M. ♂<br>17.7.70<br>101 / 71 | 319 $\mu^2$ | 322 $\mu^2$ | 30 % | 34 % | Spastik<br>Sitzen u. Stehen nicht möglich<br>geist. Ret. | Cerebralparese nach Hyperbilirubiämie |
| S. M. ♂<br>26.1.73<br>74 / 75 | 748 $\mu^2$ | 779 $\mu^2$ | 24 % | 25 % | unbeholfenes Gehen; Sprachschwierigkeiten<br>keine Progr. | perinatale Hirnschädigung |
| F. A. ♂<br>20.10.70<br>12 / 72 | 256 $\mu^2$ | 227 $\mu^2$ | 21 % | 43 % | nicht bekannt | Prader-Willi-Syndrom |

Ad $B_{33}$)

In dieser Gruppe fand Brooke (1973) überwiegend benigne Hypotonien, keinesfalls jedoch cerebral geschädigte Kinder.

Diese Gruppe war bei unserer Untersuchung die größte mit 12 von 17 Kindern. Sie setzte sich aus uneinheitlichen Fälle zusammen. EMG und Muskelbiopsie waren normal.
4 dieser Kinder, die im Säuglingsalter und noch später bis zu 2 1/2 Jahren hypoton gewesen waren, entwickelten im Laufe der Zeit eine normale Muskulatur und waren bei der Nachfrage völlig gesund.
Zwei dieser Fälle kann man aufgrund des Verlaufes wohl der benignen Hypotonie nach Walton zuordnen, wohingegen die anderen zwei Fälle das Hypotoniesyndrom im Rahmen einer anderen Grundkrankheit entwickelten. Ein Kind hatte eine Zöliakie und entwickelte einen normalen Muskeltonus, als die Zöliakie mit Diät behandelt wurde.
Das andere Kind zeigte eine juvenile Polyposis coli und besserte sich erst im 4. Lebensjahr aus ungeklärter Ursache.

Die restlichen 8 Kinder hatten alle einen centralen Schaden erlitten.
4 dieser Kinder litten an massiver Bewegungslosigkeit und Hypotonie ohne Hoffnung auf Besserung. Alle hatten einen peri- oder postnatalen Cerebralschaden erlitten. Zwei entwickelten eine spastische Form der Cerebralparese, die anderen zwei entwickelten eine Athetose bzw. eine Ataxie.
Weitere zwei Kinder litten an einem Mißbildungssyndrom mit kombinierter cerebraler Schädigung.
Die restlichen zwei Kinder waren anamnestisch in keine Gruppe einzuordnen, doch ließ das klinische Bild auf einen Cerebralschaden schließen.
Alle diese Kinder zeigten zusätzlich zu dem statomotorischen Entwicklungsrückstand eine geistige Retardierung.
Obwohl die 12 Kinder myometrisch in eine Gruppe gehören, gibt

es Unterschiede, die sich zeigen, wenn man vergleichend die histographischen Bilder betrachtet. Rein visuell fällt auf, daß sich die maligne verlaufenden Fälle von den gutartig verlaufenden durch ein größeres Auseinanderweichen der Fasertypen unterscheiden. Berechnet man nun diese Differenz, indem als Bezugswert von 100 % der Wert der Typ-I-Faser gilt, so erkennt man, daß diese visuelle Vermutung bestätigt wird. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung rücken die Fasertypen weiter auseinander.
Die cerebral geschädigten Kinder weisen Werte zwischen 39 und 103 % auf. Die Kinder mit benigneren Hypotoniesyndrom zeigen Werte von 19 - 29 %, mit einer Ausnahme, 85 %. Dieser Wert ist so hoch und so ungewöhnlich, daß man bereits an eine fibre type disproportion denken muß.
Bei den Messungen fällt auf, daß in 9 von 12 Fällen eine Typ-II-Prädominanz herrscht. Die Muskelentnahmestelle und das Alter der Kinder geben keinen weiteren Aufschluß.

Beispiele:

E.G., männl., geb. am 19.3.73
Mit 4 Monaten zeigte das Kind eine muskuläre Hypotonie der unteren Extremitäten und ab und zu athetoide Bewegungen. Die Reflexe waren gut auslösbar. Mit 10 Monaten war der Entwicklungsrückstand eindeutig, es hatte noch keine Kopfkontrolle und zeigte bereits ausgeprägte Zeichen einer Athetose. Das EMG war ohne pathologischen Befund. Die Muskelbiopsie aus dem linken M. quadriceps femoris zeigte einige Stellen mit leichter Atrophie, war aber ansonsten normal. Die Ursache suchte man in einer intrauterinen cerebralen Schädigung. Heute zeigt das Kind das Vollbild einer Athetose.

| Die Meßergebnisse: | Typ I | Typ II |
|---|---|---|
| mittl. Fläche | 2468 $\mu^2$ | 4148 $\mu^2$ |
| VK | 26% | 36 % |

Das Histogramm zeigt eine größenmäßige Differenz der beiden Fasertypen von 68 %, d.h. die Typ-II-Faser ist um 68 % vom Wert der Typ-I-Faser entfernt.

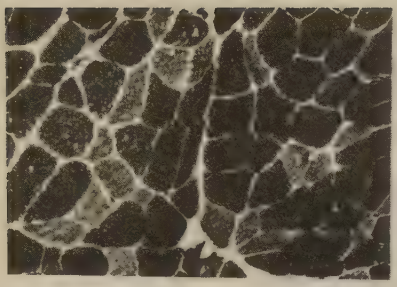

Abb. 28)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4, Vergrößerung 100 x

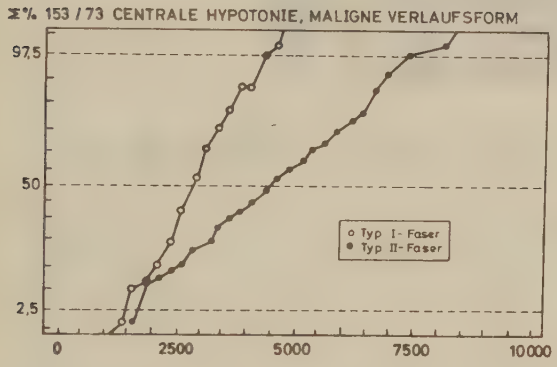


Abb. 29)
Histogramm

Zum Vergleich:
Bild der ATP-ase-Reaktion und Histogramm eines Kindes aus der Gruppe c, das einen benignen Verlauf der Hypotonie zeigte (K.G.).
Die Bilder zeigen ein normales Schachbrettmuster der beiden Fasertypen und normale Faserverteilungskurven.

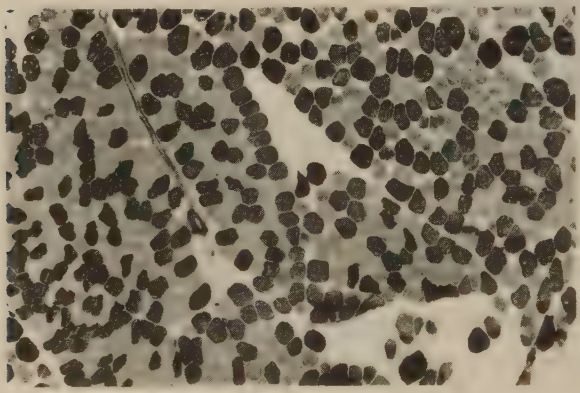

Abb. 30)
Myofibrilläre ATP-ase-Reaktion, pH 9,4, Vergrößerung 100 x

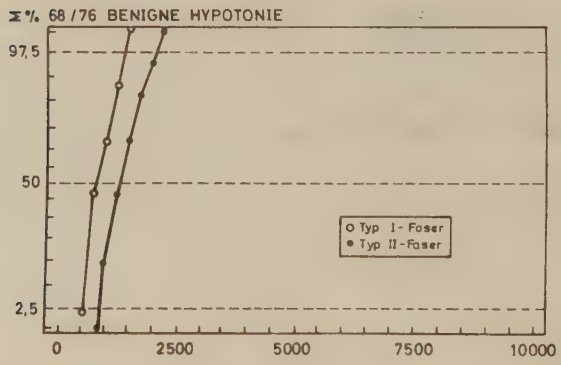


Abb. 31)
Histogramm

I II

| Name | Mittelwert der Fläche I | Mittelwert der Fläche II | VK I | VK II | jetziger Zustand | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|
| K. R. ♀ 30.3.72 80 / 73 | 183 $\mu^2$ | 231 $\mu^2$ | 22 % | 30 % | Muskeltonus normal keine weiteren Erkrankungen | Hypotonie bei Zöliakie |
| K. G. ♀ 12.4.76 68 / 76 | 570 $\mu^2$ | 1059 $\mu^2$ | 40 % | 27 % | Muskeltonus normal keine Bewegungsbehinderung Fußdeformität | benigne Hypotonie |
| K. T. ♂ 30.7.71 26 / 72 | 296 $\mu^2$ | 353 $\mu^2$ | 26 % | 30 % | normaler Muskeltonus, jedoch schmächtiger als andere, sonst gesund | benigne Hypotonie |
| S. M. ♀ 4.4.69 22 / 72 | 603 $\mu^2$ | 780 $\mu^2$ | 28 % | 23 % | unbekannt | Cerebralschaden, nicht einzuordnen |
| B. M. ♀ 22.6.72 64 / 73 | 295 $\mu^2$ | 491 $\mu^2$ | 42 % | 32 % | unbekannt | infantile Cerebralparese mit perinataler Hirnschädigung |
| F. A. ♀ 26.6.73 38 / 74 | 241 $\mu^2$ | 336 $\mu^2$ | 40 % | 33 % | hochgrad. mot. Entwicklungsrückst. geistig retardiert M-Hypotonie Gesichtsdysplasie | cerebral bed. Hypotonie und Cerebralschaden |

| Name | Mittelwert der Fläche | | VK | | jetziger Zustand | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | I | II | | |
| B. A. ♂<br>23.2.73<br>56 / 73 | 196 $u^2$ | 399 $u^2$ | 33 % | 43 % | a. 26.3.77 wegen chron Bronchitis gestorben, bis da total bewegungslos | peri- oder postnataler Cerebralschaden |
| M. H. ♂<br>8.6.73<br>93 / 73 | 232 $u^2$ | 376 $u^2$ | 30 % | 40 % | sehr retardiert kann nur liegen keine Kopfkontrolle | Mißbildungssyndrom mit centraler Hypotonie |
| W. H. ♂<br>12.6.77<br>161 / 77 | 317 $u^2$ | 460 $u^2$ | 92 % | 31 % | immer noch Entwicklungsrückstand und Hypotonie | Cerebralschaden unbek. Ätiologie |
| L. M. ♂<br>1.11.70<br>2 / 72 | 226 $u^2$ | 369 $u^2$ | 37 % | 37 % | Hypotonie Ataxie, cerebrale Anfälle, geistig retardiert | cerebelläre Hypotonie |
| E. G. ♂<br>19.3.73<br>153 / 73 | 2468 $u^2$ | 4148 $u^2$ | 26 % | 36 % | jetzt eine dystone Athetose | pränataler cerebellarer Schaden |
| J. H. ♂<br>5.9.72<br>22 / 74 | 171 $u^2$ | 300 $u^2$ | 30 % | 24 % | psychomotorische Retardierung. Makrocephalie gesamter Zust. gebessert | juvenile Polyposis coli |

## Zusammenfassung

Die Gruppe der Hypotonien, deren Ursache weder neurogener noch myogener Natur, sondern centraler oder sonstiger Art waren, mußte, durch die auseinanderweichenden klinischen und myometrischen Ergebnisse bedingt, aus zwei Blickpunkten betrachtet werden.

1. der klinische Blickpunkt

Hier unterteilten sich die Fälle (17) in 6 mit benigner und 11 mit maligner Verlaufsform. Die 6 benignen Fälle hatten zum Zeitpunkt der Nachfrage entweder keinerlei Zeichen einer Hypotonie mehr oder hatten sich in ihrer Symptomatik wesentlich gebessert. In diesen 6 benignen Fälle ist auch das Prader-Willi-Syndrom eingeordnet, da das führende Symptom, die Muskelhypotonie, sich zurückbildet.
Die restlichen 11 Fälle bestanden aus prä- oder perinatalen Hirnschäden bzw. Mißbildungssyndromen. Die perinatalen Läsionen machen nach Literaturangaben über 50 % der geburtstraumatisch bedingten Schäden aus.

2. der myometrische Blickpunkt

Hier ergeben sich 3 Gruppen. In jeder Gruppe waren sowohl benigne als auch maligne verlaufende Fälle vertreten. Die Kurven zeigten keine Charakteristika. In der dritten Gruppe (I < II) liefen die Kurven beider Fasertypen, prozentual berechnet, bei den cerebral geschädigten Kindern von 39 - 103 % auseinander (bezogen auf den Typ-I-Wert), wohingegen die benignen Fälle, bis auf eine Ausnahme, Werte von 19 - 29 % zeigten.

Die Ergebnisse der Untersuchungen von Brooke (1969, 1973) konnten für diese Gruppe nicht bestätigt werden.

## Diskussion

Zielsetzung der Arbeit war es, anhand von Muskelbiopsien von 45 Kindern mit Hypotoniesyndromen verschiedener Genese die diagnostische und differentialdiagnostische Bedeutung dieser Untersuchungsmethode zu beleuchten. In unserem Krankengut fehlten einige Erkrankungen, die ebenso ein muskuläres Hypotoniesyndrom verursachen können, wie z.B. Polymyositis, Polyradikulitis, Polyneuropathie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom, einige seltene Myopathien wie Satelliten-Zell-Myopathie, und einige andere mehr.
Aufgrund der klinischen Daten waren die 45 Kinder in zwei große Gruppen zu unterteilen:
A) Hypotonien im Rahmen einer neuromuskulären Erkrankung (28)
B) Hypotonien zentraler oder bisher nicht bekannter Genese (17).

### $A_1$) Neurogene Atrophien

Die dieser Gruppe zugehörigen 13 Kinder zeigten alle mit einer Ausnahme bereits klinisch und neurophysiologisch sichere Hinweise auf einen generalisierten peripheren Denervierungsprozeß vom proximalen Typ, der durch die Muskelbiopsie bestätigt werden konnte.
Lichtmikroskopisch fand sich eine felderförmige neurogene Atrophie, teils im Sinne einer small group, teils einer large group atrophy mit Anpassungshypertrophie im nicht denervierten Restparenchym.
Enzymhistochemisch konnte man erkennen, daß in manchen Fällen bevorzugt die Typ-I-Faser, in anderen Fällen hauptsächlich die Typ-II-Faser von der Atrophie befallen war. Der jeweils andere Fasertyp zeigte neben hypertrophischen und normal großen Fasern ebenso atrophische Fasern. Es waren also beide Fasertypen von der Atrophie befallen, der eine mehr, der andere quantita-

tiv weniger. Dubowitz (1973) konnte bei seinen untersuchten Fällen dasselbe Ergebnis feststellen.
Hat diese myometrische Unterscheidung eine klinische Relevanz? Die Gruppe mit der vorwiegenden Typ-I-Faser-Atrophie beinhaltete 7 Kinder, die zum Zeitpunkt der Biopsie klinisch noch nicht so schwer befallen waren wie die 6 Kinder aus der 2. Gruppe.
Das zeigte sich an der noch spärlich vorhandenen Spontanmotorik und auch am Verlauf. Aus der 1. Gruppe starben 2 Kinder im Alter von 3 Monaten bzw. 1 1/4 Jahren, aus der 2. Gruppe hingegen 5 Kinder im 1. Lebensjahr an kardiopulmonaler Insuffizienz.
Das myometrische Ergebnis kann so gedeutet werden: Bei der 1. Gruppe handelt es sich um neurogene Atrophien, die zuerst vor allem die Typ-I-Fasern befallen haben. Die Kurven dieser Gruppe zeichnen sich dadurch aus, daß die Typ-I-Fasern im atrophischen Bereich liegen und eine hohe Steigung zeigen, wohingegen die Typ-II-Fasern noch im Normbereich sind und damit eine diskret geringere Steigung aufweisen.
Die 2. Gruppe entspricht klinisch einer dekompensierenden nukleären Parese (Erbslöh 1968, Pongratz 1976). Es sind so viele Fasern atrophisch geworden, daß der Muskel funktionsuntüchtig wurde und zusätzlich eine Inaktivitätsatrophie entwickelt. Die Typ-II-Fasern zeigen eine Atrophie, welche die der Typ-I-Fasern übertrifft. Die Kurven zeichnen sich mit einer Ausnahme dadurch aus, daß beide Fasertypen im atrophischen Bereich liegen und eine hohe Steigung zeigen.
Die Muskelbiopsie trägt bei dieser Gruppe dazu bei, die klinisch gestellte Verdachtsdiagnose zu sichern oder zu bestätigen; sie kann aufgrund des Ausmaßes der Atrophie mit der Progredienz bzw. dem Stadium des Leidens in Korrelation gesetzt werden.

2. Primäre Myopathien

Bei dieser Erkrankungsgruppe stellt die Muskelbiopsie die führende Untersuchungsmethode dar, da weder die Klinik noch die neurophysiologischen Untersuchungsmethoden bindende Aussagen über die Art einer Myopathie zulassen.
14 hier einzuordnende Kinder wurden in 4 Untergruppen unterteilt:
1. Progressive Muskeldystrophien (3)
Bereits klinisch war bei diesen Kindern aufgrund zunehmender Schwäche und Hypotonie der Muskulatur der Verdacht auf eine Muskeldystrophie erhoben worden. Die CK war in einem Fall von progressiver Muskeldystrophie vom Typ Duchenne stark erhöht, bei zwei Kindern mit einer congenitalen Muskeldystrophie lag sie dagegen im Normbereich. Das EMG zeigte ein dichtes Interferenzmuster mit erniedrigter Amplitude. Im Falle der Muskeldystrophie Duchenne war zusätzlich pathologische Spontanaktivität zu verzeichnen.
Die Muskelbiopsie zeigte in allen drei Fällen auffällig hohe Kalibervariationen sowie eine Abrundung der Fasern. Nur bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne waren zusätzlich herdförmige Fasernekrosen mit zellulärer Abräumreaktion nachzuweisen. In allen drei Fällen fiel ein diffuser endo- und perimysialer interstitieller Umbau mit Bindegewebsvermehrung und Vakatfetteinlagerung auf. Der Kernbesatz war deutlich erhöht. Die Kerne waren aktiviert.
Von diesen drei Fällen zeigen die beiden Kinder mit der congenitalen Muskeldystrophie vom Typ Batten-Turner einen weit gestreuten Kurvenverlauf mit einer Steigung von ca. $60^{o}$, wobei beide Fasertypen ungefähr im gleichen Größenbereich liegen, wohingegen bei dem Kinde mit der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne hauptsächlich die Typ-II-Faser durch einen gestreckten Kurvenverlauf in den hypertrophischen Bereich reicht, wohingegen die Typ-I-Faser eine höhere Steigung und damit geringere myopathische Veränderungen zeigt. Ein Kind mit congenitaler

Muskeldystrophie Batten-Turner zeigte eine Typ-I-Prädominanz.

2. Congenitale Myopathien mit Strukturbesonderheiten (5)

Die congenitalen Myopathien, die sich vom klinischen Bild her sehr ähneln und sich durch einen langsam progredienten Verlauf auszeichnen, boten im EMG ein myopathisches Muster ohne pathologische Spontanaktivität. Die CK lag im Normbereich. Die Muskelbiopsie zeigte myopathische Veränderungen, die geringer ausgeprägt waren als bei den Muskeldystrophien. Man sieht Kalibervariationen, Abrundungen der Fasern und stellenweise perimysiale Umbauvorgänge, doch ist die Architektonik des Muskels noch voll erhalten.
Die einzelnen Myopathien zeichnen sich durch Strukturbesonderheiten aus, die man in den histologischen und histochemischen Färbungen erkennen kann. (siehe Ergebnisteil)
Die Typ-II-Faser liegt in dieser Gruppe im hypertrophischen, die Typ-I-Faser im Normbereich (eine Ausnahme: minicore disease). Die Kurven zeigen eine höhere Steigung als bei den Dystrophien, was darauf hindeutet, daß die myopathischen Veränderungen weniger ausgeprägt sind.
Zusätzlich liegt bei den congenitalen Myopathien eine Typ-I-Prädominanz vor.

3. Stoffwechselmyopathien

Diese Gruppe, bestehend aus 3 mitochondrialen Myopathien, einer Glykogenose vom Typ II (Pompe) und einem Kocher-Débré-Sémélaigne-Syndrom zeigte klinisch ähnliche Symptome wie die Gruppe der congenitalen Myopathien.
Das EMG war myopathisch verändert, die CK lag im Normbereich. In der Muskelbiopsie fanden sich nur leichte Veränderungen wie Kalibervariationen und Abrundung der Fasern, jedoch in noch diskreteter Ausprägung als bei den congenitalen Myopathien. Das interstitielle Bindegewebe war ab und zu gering vermehrt.

Die mitochondrialen Myopathien zeigen histochemisch eine vermehrte Speicherung von mitochondrialer Enzymaktivität, welche sich bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung als diffuse Vermehrung und Vergrößerung von Mitochondrien herausstellt.
Bei der Glykogenose vom Typ II (Pompe) konnte man histochemisch eine Speicherung von PAS-positivem Material erkennen.
Die elektronenmikroskopische Untersuchung zeigte eine Speicherung von Glykogen, teils disseminient, teils in von Einheitsmembranen umgebenen Vakuolen. Histographisch fand sich eine Typ-I-Faser-Atrophie. Die Typ-II-Fasern lagen größenmäßig im Normbereich.
Die Steigungen der Kurven waren noch steiler als bei den congenitalen Myopathien, sie erinnerten in einem Fall von M. Pompe sogar an eine diskrete neurogene Atrophie.
Das Kind mit dem Kocher-Débré-Sémélaigne-Syndrom machte hier eine Ausnahme. Es zeigte eine Hypertrophie beider Fasertypen, besonders der Typ-II-Fasern. Auch bei diesen Myopathien fand sich mit Ausnahme des M. Pompe eine Typ-I-Prädominanz.

4. congenital fibre type disproportion

Die beiden Fälle mit der congenital fibre type disproportion zeigten die typische klinische Symptomatik wie Muskelhypotonie, Hüftgelenksdysplasie bzw. Luxation und beidseitige Klumpfüße. CK und EMG waren normal.
Die Muskelbiopsie zeigte einen regelrechten Aufbau des Muskels, wobei sofort ins Auge fiel daß größenmäßig zwei Faserpopulationen vorlagen. In der ATP-ase-Färbung konnte man sehen, daß die Typ-I-Fasern atrophiert waren und die Typ-II-Fasern im Normbereich lagen. Die Kurvenverläufe im Histogramm konnten die Aufteilung nicht deutlich sichtbar machen.
Die congenital fibre type disproportion ist in der bisher bekannten Literatur unter den myopathischen Erkrankungen eingereiht, obwohl sich muskelbioptisch kein Hinweis auf eine Myopathie ergibt. Man sollte die Erkrankung sowohl aufgrund der

Klinik als auch der anderen Ergebnisse noch als ätiologisch ungeklärt ansehen, wenngleich an ihrem hereditären Charakter kein Zweifel besteht. Da noch nicht viele Fälle beschrieben sind, wird sich eine mögliche Klärung vermutlich erst ergeben, wenn mehr Erfahrung vorliegt.
Zusammenfassend stellt die Muskelbiopsie und die Myometrie bei den Krankheiten aus dem myopathischen Formenkreis der Myopathien eine bedeutende Untersuchungsmethode dar.
Die Histometrie ist eine gute Methode zur Unterstützung der visuellen Befunde.

B) Hypotonien zentraler oder bisher unbekannter Genese

Bei diesen 17 Kindern war eine Hypotonie der Muskulatur auffällig, ohne daß jedenfalls zum Zeitpunkt der Biopsie eine sichere zentrale Schädigung nachweisbar war. Die schließlich formulierte klinische Diagnose gründet sich auf das Ergebnis der Verlaufsbeobachtung. Sie wurde durch entsprechende katamnestische Erhebungen untermauert. Für die meisten Fälle konnte man damit eine sichere Ursache und Einordnung eruieren.

Das EMG war unauffällig. Die Muskelbiopsie ergab histologisch und histochemisch keine pathologischen Ergebnisse. Somit stellte sich die Frage, ob das metrische Verhalten der beiden Hauptfasertypen eine Trennung von benigneren und maligneren, d.h. meist zentral bedingten Ursachen eines Hypotoniesyndroms herbeiführen kann.
Aufgrund der Myometrie unterteilten sich die 17 Fälle in drei Gruppen:

a) Typ-II-Faser < Typ-I-Faser (2)
b) Typ-I-Faser = Typ-II-Faser (3)
c) Typ-I-Faser < Typ-II-Faser (12)

In allen diesen Gruppen waren sowohl benignere als auch malignere Verlaufsformen der Hypotonie vertreten.
Die Gruppe mit der höchsten Fallzahl (Gruppe c, 12 Kinder) beinhaltete alle vier vom Verlauf als benigne zu bezeichnenden Hypotonie-Syndrome. Zwei davon sind mit Wahrscheinlichkeit der sog. benignen Hypotonie nach Walton zuzuordnen.
In einem Fall stellte sich als Grunderkrankung eine Zöliakie heraus. Die Hypotonie verschwand im Rahmen der diätetischen Therapie. Ein weiteres Krankheitsbild betraf eine juvenile Polyposis coli, bei welcher die begleitende Schlaffheit der Muskulatur bekannt ist und sich, wenn die Kinder älter werden, spontan bessert.
Die benigneren Fälle aus dieser Gruppe (4) zeigen normale Faserverteilungskurven. Die Typ-II-Faser ist größenmäßig höchstens 19 - 29 % (mit einer Ausnahme 85 %) von der Typ-I-Faser entfernt. Die maligneren Fälle jedoch zeichnen sich dadurch aus, daß die Typ-II-Faser mit zunehmendem Schweregrad der zentralen Schädigung erhöhte Kalibervariationen aufweist.

Die Typ-II-Faser entfernt sich bis zu Werten von 39 - 103 % von der Typ-I-Faser. Der Kurvenverlauf der Typ-II-Faser weicht immer mehr von dem der Typ-I-Faser ab. Das kann dahingehend interpretiert werden, daß die benignen Fälle dem normalen kindlichen Muskel ähneln, bei dem die Fasern größenmäßig nahe beieinander liegen. Die malignen Fälle weichen durch das pathologische Verhalten der Typ-II-Faser von der Norm ab.

In der Gruppe b) waren drei Fälle vertreten, ein Prader-Willi-Syndrom und zwei Kinder mit geburtsbedingten zerebralen Schädigungen.
Die Gruppe a) beinhaltete nur zwei Fälle; ein Prader-Willi-Syndrom und einen Fall von nicht gesicherter Speicherkrankheit des ZNS.
Wenn man vorliegende Arbeit mit der Studie von Brooke (1969) vergleicht, so muß man zunächst einmal festhalten, daß die

Fälle nach völlig unterschiedlichen Auswahlkriterien zusammengestellt wurden.
Brooke faßte in seiner Untersuchung alle Muskelbiopsien von Kindern unter 15 Jahren zusammen. Eine Selektivität nach Krankheitsbildern erfolgte nicht.
Wir haben uns dagegen in vorliegender Untersuchung von vornherein auf kindliche Hypotoniesyndrome beschränkt.

Was die Aufteilung des Untersuchungsgutes nach myometrischen Gesichtspunkten anlangt, haben wir uns der Einteilung von Brooke angeschlossen. Bezüglich der myometrischen Charakteristika bei neuromuskulären Krankheiten (Myopathien und neurogene Atrophien bei uns, Gruppe 4 und 5 bei Brooke) besteht Übereinstimmung.
Was die übrigen drei Gruppen (Gruppe a - c des letzten Abschnitts, Gruppe 1 - 3 bei Brooke) betrifft, so setzen sie sich in unserem Untersuchungsgut ausschließlich aus Kindern mit Hypotoniesyndromen ohne Nachweis einer neuromuskulären Erkrankung zusammen. Im Patientengut von Brooke finden sich daneben noch eine Vielzahl anderer Diagnosen, z.B. die Myasthenia gravis, rheumatoide Arthritis, Guillain-Barrê-Syndrom, Anorexia nervosa u. a. Zusätzlich sind auch Normalfälle enthalten.
Vergleichen kann man hier somit nur die Hypotoniesyndrome ohne Nachweis einer neuromuskulären Erkrankung. Dabei ist eine weitere Einschränkung zu machen: in unserem Kollektiv finden sich nur Kinder, bei denen jedenfalls zum Zeitpunkt der Muskelbiopsie noch keine sicheren Indizien auf eine zentrale Genese des Hypotoniesyndroms hinweisen, während in der Untersuchung von Brooke Kinder mit diagnostisch klaren Erkrankungen des ZNS reichlich vertreten sind. Daraus erklärt sich wohl auch der jeweilige Umfang der einzelnen Gruppen.
Die bei uns größte Gruppe c) beinhaltet 11 Kinder, bei Brooke 19. Es sind offensichtlich die Fälle, welche diagnostisch be-

züglich der Genese des Hypotoniesyndroms am schwersten faßbar sind. Sie beinhaltet in unserem Beobachtungsgut alle, in dem von Brooke die meisten benignen Verlaufsformen. Die übrigen einschlägigen Kinder erweisen sich später dann doch als Zerebralschäden.
Die Gruppen a) und b) sind in unserer Studie nur mit wenigen Fälle (2 bzw. 3 Kinder) vertreten. Dabei handelt es sich 2 x um ein später zu diagnostizierendes Prader-Willi-Syndrom. Die übrigen Kinder hatten wiederum eine zentral bedingte Hypotonie, wobei im Gegensatz zu den Kindern der Gruppe c) bereits zum Zeitpunkt der Biopsie wesentlich mehr Indizien für eine zentralnervöse Genese sprachen und die Untersuchung des Muskels zur differentialdiagnostischen Abrundung, etwa zum Ausschluß einer Speicherkrankheit erfolgte.
In der Arbeit von Brooke sind in der Gruppe 1 (entspricht unserer Gruppe b) zahlreich Normalfälle, in Gruppe 2 (entspricht unserer Gruppe a) reichlich infantile Zerebralparesen vertreten, Kollektive also, welche wir primär ausgeklammert haben.

Unsere Untersuchung könnte die Folgerung nahelegen, daß benigne Hypotoniesyndrome, mit Ausnahme des Prader-Willi-Syndroms, in Gruppe c) einzuordnen sind. Dem steht entgegen, daß Brooke auch in Gruppe a) und b) einzelne benigne Hypotoniesyndrome gefunden hat. Aber immerhin besteht Übereinstimmung dahingehend, daß wohl die Mehrzahl der Kinder mit benignen Hypotoniesyndromen der Gruppe c) zugehört.
Diese dürfte auch nach unseren Ergebnissen das Patientenkollektiv umfassen, bei welchem man sich jedenfalls im 1. Lebensjahr differentialdiagnostisch in der Einordnung des Hypotoniesyndroms am schwersten tut. In allen Fällen war zwar aufgrund von Klinik und EMG eine neuromuskuläre Erkrankung auszuschließen, jedoch zum Zeitpunkt der Biopsie nicht sicher zu entscheiden, ob es sich um ein benignes Hypotoniesyndrom oder doch um eine oligosymptomatische zentralnervöse Schädigung

handelt. Hier gibt der metrische Befund eine gewisse Hilfe. Alle benignen Verlaufsformen unseres Untersuchungsgutes wiesen Faserverteilungskurven auf, die der Norm entsprechen. Bei den Kindern mit einer zentralen Schädigung dagegen fallen pathologische Kalibervariationen der Typ-II-Faser auf, welche sich in der Verteilungskurve in einer deutlichen Abflachung bemerkbar machen.

Die differentialdiagnostische Brauchbarkeit dieses Verhaltens muß an weiteren einschlägigen Fällen zweifellos noch überprüft werden.

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Kurvenverläufe dieser Gruppe zu finden, bereitet Schwierigkeiten. Bei den benignen Verläufen möchte man auf die Ähnlichkeit zum normalen Muskel verweisen. Bei den Zerebralparesen liegt ein Zusammenhang zwischen der pathologischen Kalibervariation der Typ-II-Faser und der Störung der zentralen Motorik aus klinischer Sicht nahe, ohne daß wir uns jedoch derzeit in der Lage sehen, dies durch experimentelle Daten zu untermauern.

Zusammenfassung

Es wurden Muskelbiopsien von 45 Kindern mit einem Hypotoniesyndrom verschiedener Genese morphologisch und morphometrisch untersucht. Die Muskelfasern wurden mit einem halbautomatischen manuellen Analysensystem ASM (Leitz) vermessen. Die weitere Datenverarbeitung erfolgte mit einer Siemens 404/3-Anlage. Von allen Fällen wurden Histogramme erstellt.

Die 45 Kinder, die sich bereits klinisch in zwei große Gruppen:

1. Hypotonien mit muskulärer Schwäche
2. Hypotonien ohne muskuläre Schwäche

teilten, zerfielen durch die Messungen in die beiden Gruppen:

A) Hypotonien neuromuskulärer Genese
B) Hypotonien ohne Nachweis einer neuromuskulären Genese also zentraler oder nicht geklärter Ursache.

In die Gruppe 1.) gehören die neurogenen Atrophien und die Myopathien. (28)
Die neurogenen Atrophien stellten zwei Gruppen dar

a) Typ-I-Faser < Typ-II-Faser (7)
b) Typ-II-Faser < Typ-I-Faser (6)

In beiden Gruppen fand man Felder von atrophischen Fasern und nicht denerviertes, normal großes oder hypertrophiertes Restparenchym. In beiden Gruppen waren small und large group atrophy vorhanden. Die Unterscheidung in die beiden Gruppen kann man sich eventuell durch einen verschiedenartigen klinischen Verlauf erklären.
Die Verteilungskurven lagen teils im atrophischen, teils, besonders in der Gruppe a), im hypertrophischen Bereich.

Die Gruppe b) zeigte bereits eine weitere Verschiebung der Kurven beider Fasertypen in den atrophischen Bereich.

Die Myopathien unterteilten sich in vier Untergruppen.

a) progressive Muskeldystrophien (3)
b) congenitale Myopathien mit strukturellen Besonderheiten (5)
c) Speichermyopathien (5)
d) congenital fibre type disproportion (2)

Die progressiven Muskeldystrophien zeichnen sich entsprechend dem morphologischen Bild durch besonders breit gestreute Verteilungskurven aus, welche vom atrophischen bis in den hypertrophischen Bereich hineinreichen.
Bei den congenitalen Myopathien mit strukturellen Besonderheiten sind die Kalibervariationen stark vermehrt, zusätzlich ist häufig eine Typ-I-Faser-Atrophie sowie eine Typ-I-Faser-Prädominanz zu beobachten.
Bei den Speichermyopathien, deren strukturelles Bild durch vacuoläre Faserdegenerationen gekennzeichnet ist, in welchen bestimmte Substanzen angehäuft sind, kommen die metrischen Kriterien einer Myopathie kaum zum Ausdruck. Die Mittelwerte der Fasern liegen an der Grenze zum atrophischen Bereich.

Die congenital fibre type disproportion ist dadurch gekennzeichnet, daß die Gesamtheit der Typ-I-Fasern im atrophischen Bereich liegt, während die Verteilungskurve der Typ-II-Faser dem oberen Normbereich entspricht.

2. Hypotoniesyndrome ohne Nachweis einer neuromuskulären Erkrankung (17)

Histologisch lag hier ein unauffälliges Muskelgewebe vor, histochemisch fand sich ein normales Schachbrettmuster.

Metrisch kann man die 17 Fälle in drei Gruppen unterteilen.

a) Typ-II-Faser < Typ-I-Faser (2)
b) Typ-I-Faser = Typ-II-Faser (3)
c) Typ-I-Faser < Typ-II-Faser (12)

In all diesen drei Gruppen finden sich klinisch malignere und benignere Verläufe.
Die meisten Patienten unseres Beobachtungsgutes gehören der Gruppe c) zu. Hier zeichnen sich die Fälle mit benignerem Verlauf durch regelrechte Faserverteilungskurven aus, während malignere, zentral bedingte Hypotonien in Korrelation zum klinischen Schweregrad zunehmend pathologische Kalibervariationen, insbesondere der Typ-II-Fasern, aufweisen.
Insgesamt ist somit die diagnostische Bedeutung der Muskelbiopsie und der myometrischen Methode für die neurogenen Atrophien und die Myopathien zu bestätigen.
Für die Hypotoniesyndrome zentraler oder bisher ungeklärter Genese dagegen hat die Methode auch unter Heranziehung aller ergänzenden Untersuchungsmethoden (Histometrie, Histographie) weiterhin nur eine eingeschränkte differentialdiagnostische Bedeutung. Allenfalls kann die Normalverteilung der Fasern als Indiz für einen benigneren Verlauf gewertet werden.

Abkürzungen

ATP = Adenosintriphosphat
CK = Creatinkinase
EEG = Elektroencephalogramm
EMG = Elektromyogramm
HE = Hämatoxylin-Eosin

Literaturverzeichnis

1. AFIFI A.K., ZELLWEGER H.: Pathology of muscular Hypotonia in the Prader-Willi-Syndrom. J. neurol. Sci. 9, 49 (1969)

2. ARTS F., BETHLEM J., DINGEMANS K., ERIKSON A.W.: Arch. Neurol. (Chic.) 35, 72 (1978)

3. BATTEN F.E.: Three cases of myopathy, inf. type. Brain 26, 147 (1903)

4. BETHLEM J.: The significance of cores, rods, multicores and focal loss of cross-striation in the diagnosis of neuromuscular diseases. In: Neurology, den Hartog Jager, Bruyn G.W., Heijstee, J. (eds), International Congress Series 434, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1978

5. BLACK J.T., JUDGE D., DEMERS L., GORDON S.: Ragged red fibers. A biochemical and morphological study. J. neurol. Sci. 26, 479 (1975)

6. BRANDT S.: Werdnig-Hoffmanns Inf. Progr. Muscular Atrophy. Copenhagen, Ejnar Munksgard, (1950)

7. BROOKE M.H., KING ENGEL W.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fibre types. Neurology (Minneap.) 19, 591 (1969 d)

8. BROOKE M.: Congenital fibre type disproportion. In: Clinical studies in myology, Kakulas A. (eds). Proceedings of the 2nd International Congress on Muscle Diseases, Perth, Australia, 1971, Part 2, Amsterdam: Excerpta Medica I. C. S. No 295 (1973)

9. BUDA F.B., ROTHNEY W.B., RABE E.F.: Hypotonia and the maternal relationship. Amer. J. Dis. Child. 124, 906 (1972)

10. COUCHOT J. et al.: La myopathie a batonnets (Nemaline myopathy). Un nouveau cas mortel. Arch. franc. Pēdiat. 297, (1974)

11. COURTECUISSE V., ROYER P., HABIB R., MONNIER C., DEMOS J.: Glycogenose musculaire par deficit d'alpha 1,4-glucosidase simulant une dystrophie musculaire progressive. Arch. franc. Pēdiat. 22, 1153 (1965)

12. DÉBRÉ R., SÉMÉLAIGNE G.: Syndrome of diffuse muscular hypertrophy in infants causing athletic appearance: its connection with congenital myxedema. Amer. J. Dis. Child. 50, 1351 (1935)

13. DE LANGE C.: Studium über angeborene Lähmungen bzw. angeborene Hypotonie. II. Über die angeborene oder frühinfantile Form Dystrophia musculorum progressiva. Acta paediat. (Uppsala) 20, Suppl. 3, 33 (1937)

14. di MAURO S., SCHOTLAND D.L., BONILLA E., LEE C.P., GAMBETTI P.L., ROWLAND L.P.: Progressive ophtalmoplegia, glycogen storage and abnormal mitochondria. Arch. Neurol. (Chic.) 29, 170 (1976)

15. di MAURO M., BONILLA E., LEE C.P., SCHOTLAND D.L., SCARPA A., CONN H., CHANCE B.: Luft' s disease: further biochemical and ultrastructural studies of the sceletal muscle in the second case. J. neurol. Sci. 27, 217 (1976)

16. DONNER M., RAPOLA J., SOMER H.: Congenital muscular dystrophy: a clinical-pathological and follow-up study of 15 patients. Neuropädiatrie 6, 239 (1975)

17. DUBOWITZ V., BROOKE M.: Muscle biopsy, a modern approach, W.B. Saunders Company LTD. London 1973

18. DUBOWITZ V.: Muscle disorders in childhood. W.B. Saunders Company LTD. London 1978

19. DUCHENNE G.B.: De l'électrisation localisée et son application à la pathologie et à la thérapeutique. Paris: Baillière et Fils 2nd edition, 1861

20. DUCHENNE G.B.: Recherches sur la paralyse musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myosclerique. Arch. Generales de Médicine 6 ser., 11, 5, 179, 305, 421, 552, (1868)

21. ENGEL A.G., ANGELINI C.: Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: A new syndrome. Science 179, 899 (1973)

22. ENGEL A.G., GOMEZ M.R., GROOVER R.V.: Multicore disease. Mayo Clin. Proc. 10, 666 (1971)

23. ENGEL W.K., FOSTER J.M., HUGHES B.P., HUXLEY H.E., MAHLER R.: Central Core Disease - an investigation of rare muscle cell abnormality. Brain 84, 167 (1961)

24. ENGEL W.K., GOLD G.N., KARPATI G.: Type I fibre hypotrophy - a possible experimental model. Arch. Neurol. (Chic.) 18, 435 (1968)

25. ERBSLÖH F.: Dritter Abschnitt: Grenzgebiete der neurologischen Differentialdiagnose. In: BODECHTEL G.: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974

26. ERBSLÖH F., KUNZE K., BRECKE B., ABEL M.: Die myatrophische Lateralsklerose. Dtsch. med. Wschr. 93, 1131 (1968)

27. ERBSLÖH F., ZIEGLER W.J.: Morphometrie: Importance and reliability with relation to clinical aspects of neuromuscular diseases. K. Kunze, J.E. Desmedt (eds), Karger, Basel 1975

28. FINKELSTEIN H.: Joint Hypotonia with congenital and familial minifestations. N.Y. St. J. Med. 104, 942 (1916)

29. GONATAS N.K., PEREZ M.C., SHY G.M., EVANGELISTA I.: Central core disease of sceletal muscle. Ultrastructural and cytochemical observations in two cases. Amer. J. Path. 47, 503 (1965)

30. GOUTIÈRES F., AICARDI J., FARKAS E.: Anterior horn cell disease with pontocerebellor hypoplasie in infants J. of Neurol. Neurosurg. Psychiat., Vol. 40 No 4 370 (1977)

31. GOWERS W.G.: Clinical lecture on pseudohypertrophic muscular paralysis. Lancet, ii: 1, 37, 73, 113 (1879 a)

32. GOWERS W.R.: Pseudohypertrophic muscular paralysis. A clinical lecture. J. and A. Churchill, London 1879 b

33. GREENFIELD J.G., STERN R.O.: The anatomical identity of the W.-H. (Disease) and Oppenheim forms of infantile muscular atrophy. Brain 50, 652 (1927)

34. GREENFIELD J.G., CORNMAN T., SHY G.M.: The prognostic value of the muscle biopsy in the "floppy infant". Brain 81, 461 (1958)

35. GUBBAY S.S., WALTON J.N., PEARCE G.W.: Clinical and pathological study of a case of congenital muscular dystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29, 500 (1966)

36. HANHART E.: Progressive infantile muscular atrophy of the spinal cord as a simple recessive sublethal mutation on the basis of 27 cases in 14 families. Helv. paediat. Acta 1, 110 (1945)

37. HART de C., PETERSON M.D.: Diagnosis of hypotonia in children: Types, differentialdiagnosis and management. Pediat. Ann. Reprint (1976)

38. HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I., FIDZIANSKA A.: The foetal character of the lesions in the form of Werdnig-Hoffmann - Disease. In: Recent Advantages in Myology, Bradley, W.G. et al. (eds), Elsevier N.Y. 1975

39. HAYDAR N.A., CONN H.L., AFIFI A., WAKID N., BALLAS S., FAWAZ K.: Severe hypermetabolism with primary abnormality of skeletal mitochondria: functional and therapeutic effects of chloramphenicol treatment. Ann. intern Med. 74, 548 (1971)

40. HERS H.G.: a-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storaged disease (Pompe's Disease). Biochem. J. 86, 11 (1963)

41. HIRT H.R.: Motorik und Motilität. In: Neuropädiatrie. Matthes, A., Kruse, R. (eds), Thieme Verlag: Stuttgart 1973

42. HOFFMANN J.: Ober chronische spinale Muskelatophie im Kindesalter auf familiärer Basis. Dtsch. Z. Nervenkr. 3, 427 (1893)

43. INGRAM T.T.S.: The early manifestations and course of diplegia in childhood. Arch. Dis. Child. 30, 244 (1955)

44. JOPPICH C., SCHULTE F.J.: Neurologie des Neugeborenen, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-N.Y. 1969

45. KINOSHITA M., SATAYOSHI E., MATSUO N.: "Myotubular myopathy and type-I-fibre-atrophy" in a family. J. neurol. Sci. 26, 575 (1973)

46. KUGELBERG E., WELANDER L.: 'Familial neurogenic (spinal) mus cular atrophy simulating ordinary proximal dystrophy. Acta psychiat. scand. 29, 42 (1954)

47. KUITONNEN P., RAPOLA J., NOPONENE A.L., DONNER M.: Nemaline myopathy, Report of 4 cases and review of literature. Acta paediat. scand. 61, 353 (1972)

48. LENARD H.G., GOEBEL H.H.: Strukturlose kongenitale Myopathien. Kinderklinik Göttingen 1975

49. LENARD H.G., GOEBEL H.H.: Congenital fibre type disproportion. Neuropädiatrie 6, 220 (1975)

50. LOCKING Th., OTTO F.: Kongenitale Muskeldystropie. Z. Kinderheilkunde 110, 59 (1971)

51. LUFT R., IKKOS D., PALMIERI G., ERNSTER L., AFZELIUS B.: A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. J. clin. Invest. 41, 1776 (1962)

52. MUNSAT T.L., THOMPSON L.R., COLEMAN R.F.: Centronuklear (myotubular) myopathy. Arch. Neurol. (Chic.) 20, 120 (1969)

53. NEVILLE H.E., BROOKE M.H.: Central core fibres: structured and unstructured. In: Basic Research in Myology, Kakulas, A. (eds), Proceedings of the 2nd International Congress of Muscle Disease, Perth, Australia, November 1971. Part I. Amsterdam: Excerpta Medica I.C.S. No. 294, 497 (1973)

54. NIENHUS A.W., COLEMAN R.F., JANN BROWN W., MUNSAT T.L., PEARSON C.M.: Nemaline myopathy. A histopathologic and histochemical study. Amer. J. clin. Path. 48, I (1967)

55. OPPENHEIM H.: 'Ober allgemeine und localisierte Atonie der Muskulatur (Myatonie) im frühen Kindesalter. Mo der Psychiat. Neurol. 8, 232 (1900)

56. - Demonstration in Berlin med. Gesellschaft, Berlin. Klin. Wschr. 41, 225 (1904)

57. OTTO H.F., LOCKING Th.: Congenitale Muskeldystrophie, Licht- und elektronenmikroskopische Befunde, Virchows Arch., A. (Path. Anat.) 352, 324 (1971)

58. PADYKULA H., HERMAN E.: The specifity of the histochemical methode for ATP-ase. J. Histochem. Cytochem. 3, 170 (1955)

59. PAINE R.S.: The future of the 'floppy infant'. A follow-up study of 133 patients. Develop. Med. Child Neurol. 5, 115 (1963)

60. PEARSON C.M., FOWLER W.G.: Hereditary, non progressive muscular dystrophy inducing arthrogryposis syndrome. Brain 86: 75 (1963)

61. POMPE J.C.: Over idiopathische hypertrophie van het hart. Net. t. Geneesk. 76, 304 (1932)

62. PONGRATZ D.: Differentialdiagnose der Erkrankungen der Skelettmuskulatur, an Hand von Muskelbiopsien. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976

63. PONGRATZ D., HEUSER M., MITTELBACH F., STRUPPLER A.: Die sog. congenitale centronukleäre Myopathie - eine primäre Neuropathie? Acta neuropath. (Berlin) 32, 9 (1975)

64. PONGRATZ D., HEUSER M., KOPPENWALLNER Ch., HOBNER G.: Central Core Disease mit "Structured Cores" in Typ-II-Fasern Klin. Wchschrft. 54, 117 (1976)

65. PONGRATZ D., WEINDL A., REICHL W., KOPPENWALLNER Ch., HEUSER M., HOBNER G.: Congenitale centronukleäre Myopathie - Zwei morphologische Varianten in einer Familie. Klin. Wschr. 54, 423 (1976)

66. PONGRATZ D., SCHLOSSMACHER et al.: An especially mild form of glycogenosis. Path. Europ. 11, 39 (1976)

67. PRADER A., LABHARDT A., WILLI H.: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter, Schweiz. med. Wochenschrift. 86, 1260 (1956)

68. PRADER A., WILLI H.: 'Das Syndrom von Imbezillität, Adipositas, Muskelhypotonie, Hypogenitalismus und Diabetes mellitus mit 'Myatonie-Anamnese'. Verband 2nd Internationaler Kongress der Psychiatrie und Entwicklungsstörungen des Kindesalters, Vienna 1961 Pat. I, 353 (1963)

69. PRICE H.M., GORDON G.B., PEARSON C.M., MUNSAT T.L., BLUMBERG J.M.: New evidence for excessive accumulation of Z-band material in nemaline myopathy. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 54, 1398 (1965)

70. ROTHMANN M.: 'Ober die anatomische Grundlage der Myatonia congenita. Mschr. Psychiatr. Neurolog. 25, 161 (1908)

71. ROTTHAUWE H.W., KOWALEWSKI S., MUMENTHALER M.: Kongenitale Muskeldystrophie. Zeitschrift für Kinderheilkunde 106: 131 (1969)

72. SCHIMKUS J.: Ober die frühinfantile spinale Muskelatrophie Typ Werdnig-Hoffmann. Diss. Königsberg 1934

73. SHY G.M., MAGEE K.R.: 'A new congenital non-progressive myopathy', Brain 79, 610 (1956)

74. SHY G.M., ENGEL W.K., SOMERS J.E., WANKO T.: 'Nemaline myopathy - a new congenital myopathy'. Brain 86, 793 (1963)

75. SHY G.M., GONATAS N.K., PEREZ M.: Two childhood myopathies with abnormal mitochondria, I. Megaconial myopathy II. Pleoconial myopathy. Brain 89, 133 (1966)

76. SPIRO A.J., SHY G.M., GONATAS N.K.: 'Myotubular myopathy' Arch. Neurol. (Chic.) 14, 1 (1966)

77. SPIRO A.J., KENNEDY C.: 'Hereditary occurence of nemaline myopathy'. Arch. Neurol. (Chic.) 13, 155 (1965)

78. SPIRO A.J., PRINEAS J.W., MOORE C.L.: A new mitochondrial myopathy in a patient with salt craving. Arch. Neurol. (Chic.) 22, 259 (1970)

79. STENGEL-RUTKOWSKI L., SCHEUERBRANDT G., BECKMANN R., PONGRATZ D.: Prenatal diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy. Lancet. i: 1359 (1977)

80. STRUPPLER A., HEUSER M.: Muskelerkrankungen. In: Neuropädiatrie, Matthes, E.A., Kruse, R. (eds), Thieme Verlag Stuttgart 1973

81. SUCHENWIRTH R., BUNDSCHU H.D.: Enzymhistologische Befunde an der Skelettmuskulatur des Menschen. I. Methoden und Ergebnisse bei Normalpersonen. Klin. Wschr. 48, 1096 (1970)

82. THIEFFRY S., ARTHUS M., BARGETON E.: Quarante cas de maladie de Werdnig-Hoffmann avec onze examens anatomiques. Rev. neurol. 93, 621 (1955)

83. TURNER J.W.A.: 'The relationship between amyotonia congenita and congenital myopathy', Brain 63, 163 (1940)

84. VASSELLA F., MUMENTHALER M., ROSSI E., MOSER H., WEISMANN U.: Congenital muscular dystrophy. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 190, 349 (1967)

85. VEALE A.M.O., MC COLL I., BUSSEY H.J.R., MORSON B.C.: Juvenile Polyposis coli. J. med. Genet. 3, 5 (1966)

86. WALTON J.N.: 'Amyotonia congenita, a follow-up study'. Lancet o. Lanat., i. 1023 (1956)

87. WALTON J.N.: The limp child. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 20, 144 (1957)

88. WALTON J.N.: Disorders of Voluntary Muscle, Chapter 18: Neuromuscular disorders in Infancy and Early Childhood, Churchill Livingstone, Edinburgh a. London 1974

89. WALTON J.N., GARDNER-MEDWIN D.: Progressive muscular dystrophy and the myotonic disorders. In: WALTON J.N.: Disorders of Voluntary Muscle. Churchill Livingstone Edinburgh a. London 1974

90. WERDNIG G.: 'Zwei frühinfantile Fälle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber auf neurot. Grundlage, Arch. Psychiat. Nervenkr. 22, 437 (1891)

91. ZELLWEGER H.: Congenital Myopathies and their Differentialdiagnosis. Päd. Fortbildungskurse, Vol 18, 105 (1966)

92. ZELLWEGER H., ILLINGWORTH-BROWN B., McCORMICK W.F., IMMBI T.U.: A mild form of muscular glycogenosis in two brothers with alpha-1,4 glucosidase-deficiency. Pediat. Ann. (Basel) 105: 413 (1965)

93. ZELLWEGER H., AFIFI A., MC CORMICK W.F., MERGNER W.: Benign congenital muscular dystrophy: a special form of congenital hypotonia. Clin. Pediat. 6: 655 (1967 a)

94. ZELLWEGER H., AFIFI A., MCCORMICK W.F., MERGNER W.: Severe congenital muscular dystrophy. Amer. J. Dis. Child. 114: 591 (1967 b)

95. ZELLWEGER H., MC CORMICK W.F., IONANESCU V.: Muskelhypotonie im Säuglingsalter. Päd. Praxis 12, 637 (1973)

Meinen herzlichsten Dank möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. D. Pongratz aussprechen, der mir das Thema zur Bearbeitung überließ und mir die ganze Zeit über mit vielen guten Ratschlägen bei der Vollendung der Arbeit zur Seite stand.
Danken möchte ich auch Frau Haag für die Entwicklung der Filme und Herrn Bauer sowie seinen Mitarbeitern für die Auswertung der Lochstreifen.

## Lebenslauf

Ich wurde am 2.2.1953 als drittes von drei Kindern des Dipl.-Ing. Johann Josef Kraus und seiner Gemahlin Anne-Marie, geb. Hübner, in Schwandorf/Opf. geboren. Von 1959 bis 1963 besuchte ich in Bodenwöhr die Volksschule, wechselte 1963 auf das math.-naturwiss. Gymnasium in Nittenau über, wo ich 1972 das Abitur bestand. Im Sommersemester 1973 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Im März 1975 machte ich das Physikum, im März 1976 den ersten Teil und im März 1978 den zweiten Teil des Staatsexamens. Von April 1978 bis März 1979 absolvierte ich das Praktische Jahr in Chirurgie bei Prof. Grill, in Kinderheilkunde bei Prof. Betke an der Hauner'schen Kinderklinik und in Innere Medizin bei Prof. Buchborm an der Med. Klinik Innenstadt.

Im April 1979 machte ich den dritten Teil des Staatsexamens.